




Original from
UNIVERSITY OF IOWA


UNIVERSITY OF IOWA
3 1858 045 679 903

# ZEITSCHRIFT

FÜR

# EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

# THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

H. E. HERING (CÖLN), F. KRAUS (BERLIN),
R. PALTAUF (WIEN), J. POHL (BRESLAU).

EINUNDZWANZIGSTER BAND.

MIT 9 TAFELN, 62 ABBILDUNGEN UND 48 KURVEN IM TEXT.

BERLIN 1920.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



# Inhalt.

(Heft 1: Ausgegeben am 28. April 1920.)

Seite

I. Aus dem pharmakol. Inst. Breslau (Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Pohl). Ueber die Wirkung ätzender Ester (unter Berücksichtigung der Gaskampfstoffe). Von Curt Wachtel. (Mit 4 Kurven im Text.) . . 1

II. Aus dem pathol.-physiol. Inst. der Universität Cöln (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. H. E. Hering). Herzalternans durch partielle Abkühlung des Ventrikels. Von Dr. Eberhard Koch, Assistenten am Institut. (Mit 9 Abbildungen im Text.) . . . . . . . . 19

III. Aus dem pathol. Inst. der Universität Greifswald (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. P. Grawitz). Keratitis bei aleukozytären Tieren, ergänzende Bemerkungen zu der in Bd. 19, H. 2, dieser Zeitschrift erschienenen Arbeit von Brückner und Lippmann. Von Dr. med. Ernst Hannemann †, Privatdozenten der pathologischen Anatomie. (Hierzu Tafel I.) . . . . . . . . . . . . . . . 28

IV. Aus dem pharmakol. Inst. Bern (Direktor: Prof. Dr. Bürgi) und dem pharmakophysiol. Inst. „Ciba", Basel. Ueber Secalopan, ein neues Vollpräparat, aus Secale cornutum. Von Priv.-Doz. Dr. med. Fr. Uhlmann und cand. med. V. Mirmelstein. (Mit 18 Abbildungen im Text.) . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 37

V. Aus dem pharmakol. Inst. Bern (Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi). Beiträge zum Opiumproblem. Von Priv.-Doz. Dr. med. Fr. Uhlmann und Priv.-Doz. Dr. phil. J. Abelin. Die Wirkung des Opiums und seiner Derivate auf den Darm. I. Mitteilung. (Mit 9 Abbildungen im Text.) . . . . . . . . . . . . . . . . . . . 58

VI. Aus dem pharmakol. Inst. Bern (Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi). Beiträge zum Opiumproblem. Von Priv.-Doz. Dr. med. Fr. Uhlmann und Priv.-Doz. Dr. phil. J. Abelin. Die Wirkung des Opiums und seiner Derivate auf den Darm. II. Mitteilung. (Hierzu Tafeln II—V.) 75

VII. Aus einem Festungslazarett. Veränderungen des Blutes nach Nahrungsaufnahme. Von Dr. W. Arnoldi, Assistenten der II. med. Klinik der Charité, Berlin. (Mit 3 Kurven im Text.) . . . . . . . . 97

VIII. Aus der Internen Klinik der ungarischen Universität Kolozsvár (Direktor: Prof. Dr. M. Jancsó). Daten zur Wirkung der Extrakte einiger innerer Drüsen bei Osteomalazie. (N-, Ca-, Mg- und P-Stoffwechseluntersuchungen.) Von Dr. Aladár Elfer, klin. Adjunkt, und Dr. J. Kappel, Universitätsassistent . . . . . . . . 104

IX. Aus der I. Inneren Abt. (Geh. San.-Rat Prof. L. Kuttner) und dem chem. Inst. (Prof. Wohlgemuth) des Städt. Rud. Virchow-Krankenhauses, Berlin. Der Anteil der Polypeptide und Aminosäuren am Reststickstoff des Blutes. Von Dr. F. Schweriner, Assistenten der Abt. 129

X. Aus dem pathol.-bakteriol. Laboratorium des Marine-Lazaretts Hamburg (Chefarzt: Generalarzt z. D. Dr. Meyer). Zur Kenntnis der Verdauungsleukozytose. Von Marine-Oberassistenzarzt Dr. Ernst Friedrich Müller, Vorstand des Laboratoriums . . . . . 136

Seite

(Heft 2: Ausgegeben am 26. August 1920.)

XI. Aus dem med.-poliklin. Inst. der Univ. Berlin (Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Goldscheider). Der hämorenale Index zur Bestimmung der Harnstofffunktion der kranken Niere und seine klinische Bewertung. Von Priv.-Doz. Dr. Hans Guggenheimer, Assistent. (Mit 1 Kurve im Text.) . . . . . . . . . . . . . . . . 141

XII. Aus dem k. k. mobilen Epidemiespital Nr. 16 (Kommandant: k. k. R.-A. i. d. R. Dr. Strisower) und dem k. k. bakteriolog. Feldlaboratorium Nr. 53 (Leiter: k. k. O.-A. Dr. Paul Klemperer). Zur Klinik und Pathogenese der Ruhr. (Mit besonderer Berücksichtigung der rektoskopischen Befunde.) Von Dr. E. Egan, Dr. P. Klemperer und Dr. R. Strisower. (Mit 5 Kurven im Text.) . . . . . . . . 182

XIII. Aus der physiol.-chem. Abt. des städt. Krankenhauses im Friedrichshain in Berlin. Die Organspeicherung des Guajakols und der Brenzkatechinmonoazetsäure. Von Dr. Jürgens . . . . . . . . 213

XIV. Beiträge zur Biologie der Lymphozyten. Von Dr. S. Bergel. (Hierzu Tafeln VI und VII.) . . . . . . . . . . . . . . . . 216

XV. Aus der inneren B-Abt. des Allerheiligen-Hospitals Breslau (Primärarzt Prof. Dr. Forschbach) und dem Festungslazarett X in Posen (Leitender Arzt: San.-Rat Dr. Caro). Beiträge zur Kenntnis des Wesens der Wassermann'schen Reaktion. I. Mitteilung: Die Wassermann'sche Reaktion und der Lipasegehalt des Liquor cerebrospinalis. Von H. E. Lorenz. (Mit 1 Kurve im Text.) . . . . . . . . 228

XVI. Aus dem staatl. serotherapeut. Inst. Wien (Vorstand: Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf). Ueber die Wirkungsweise der vakzinalen Therapie bei Typhus und anderen fieberhaften Infektionskrankheiten. Von Dr. O. Löwy †. (Mit 8 Kurven im Text.) . . . . . . . . 242

XVII. Aus dem balneolog. Inst. zu Bad Nauheim. Ueber das Kardiogramm. Von Prof. A. Weber. (Mit 9 Abbildungen im Text.) . . . . . 252

XVIII. 477 „zentralnormale“ Ist- und Formelgewichte erwachsener Menschen. Von Dr. med. Gustav Oeder. — Entgegnung zu der voranstehenden Arbeit von Dr. Oeder von Prof. Theodor Brugsch . . . . . . 263

XIX. Die Therapie der Magen- und Darmkrankheiten unter dem Gesichtspunkt der Herstellung und Erhaltung des funktionellen Gleichgewichts. Von Dr. Emmo Schlesinger (Berlin). (Mit 6 Abbildungen im Text.) 272

XX. Die pathologische Physiologie vom Standpunkte des Unterrichts. Von Prof. H. E. Hering (Cöln a. Rh.). . . . . . . . . . 301

(Heft 3: Ausgegeben am 12. November 1920.)

XXI. Aus dem pharmakol. Inst. der Univ. Breslau (Direktor: Geh. Med.-Rat Dr. Pohl). Ueber die Wirkungen des Chitenins und Cinchotenins. Von cand. med. Maria Dauber. (Mit 3 Kurven im Text.) . . . 307

XXII. Aus dem pathol.-physiol. Inst. der Univ. Cöln a. Rh. (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. H. E. Hering). Kammeralternans und Häufigkeit des Herzschlages. (Latenter und manifester Alternanszustand.) Von Dr. Eberhard Koch, Assistenten am Institut. (Mit 2 Abbildungen und 15 Kurven im Text.) . . . . . . . . . . . . . 319

XXIII. Aus dem pathol.-physiol. Inst. der Univ. Cöln a. Rh. (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. H. E. Hering). Ueber die mikroskopisch feststellbaren, funktionellen Veränderungen der Gefässkapillaren nach Adrenalineinwirkung. Von Josef Kukulka, approb. Tierarzt. (Mit 4 Abbildungen im Text.) . . . . . . . . . . . . . 332



Seite

XXIV. Aus der II. med. Klinik des Charité-Krankenhauses, Berlin (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus). Die Bedeutung der Anthropometrie für die Klinik. Von Dr. Max Berliner. (Mit 3 Abbildungen im Text.) 341

XXV. Aus der II. med. Klinik der Charité, Berlin (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus). Beiträge zur Stoffwechselneurologie. I. Mitteilung: Zur Stoffwechselneurologie der Medulla oblongata. Von Theodor Brugsch, Kurt Dresel und F. H. Lewy. (Hierzu Tafeln VIII und IX und 8 Kurven im Text.) . . . . . . . . 358

XXVI. Aus dem biochem. Laborat. (Prof. Dr. M. Jacoby) und dem pathol. Inst. (Geh.-Rat Prof. Dr. C. Benda) des städt. Krankenhauses Moabit in Berlin. Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen an den Nieren bei Vergiftung mit kleinen Gaben Uran. Von Lasar Dünner und Karl Siegfried. (Mit 2 Abbildungen im Text.) 380

XXVII. Aus der med. Abt. B des Allerheiligen-Hospitals zu Breslau (Primärarzt: Prof. Dr. Forschbach). Zur Klinik der akuten Chromatvergiftung. Von Heinrich Brieger . . . . . . . . . . 393

XXVIII. Aus der med. Poliklinik in Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. K. Ziegler). Ueber Veränderungen der weissen Blutzellen nach Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne. Von Max Baumann . . . . . . . 409

XXIX. Aus der Univ.-Kinderklinik in Rostock (Direktor: Prof. H. Brüning). Ueber Vergiftungsfälle mit amerikanischem Wurmsamenöl (Oleum Chenopodii anthelminthici). Von prakt. Arzt Aloysius Preuschoff 425

XXX. Aus der med. Univ.-Poliklinik zu Freiburg i. Br. (Direktor: Prof. Dr. K. Ziegler). Ueber den Einfluss des Quecksilberquarzlampenlichts auf die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen. Von Konrad von Rohden . . . . . . 444

XXXI. Kurzes Nachwort zur Entgegnung von Prof. Th. Brugsch im vorigen Heft dieser Zeitschrift. Von Dr. med. Gustav Oeder . . . . 459

Entgegnung hierzu von Theodor Brugsch . . . . . . . . 459



I.

Aus dem pharmakol. Institut Breslau (Direktor: Geh.-Rat Prof. Dr. Pohl).

# Ueber die Wirkung ätzender Ester (unter Berücksichtigung der Gaskampfstoffe).

Von

**Curt Wachtel.**

(Mit 4 Kurven im Text.)

Ausgehend von der Absicht, eine im hiesigen pharmakologischen Institut im Jahre 1915 begonnene Versuchsreihe zur Erklärung der Wirkung des Schwefelsäuredimethylesters zu vervollständigen, ergab sich die Notwendigkeit eine Reihe von Versuchen mit diesem Stoffe anzustellen, die im folgenden zunächst angeführt werden sollen.

Um die Beteiligung der einzelnen Komponenten des Dimethylsulfats an seiner Wirksamkeit festzustellen, wurden sodann Versuche mit anderen neutralen Estern der aliphatischen Reihe, insbesondere mit den Estern der Phosphorsäure, Oxalsäure und Kohlensäure vorgenommen, die anschliessend beschrieben werden.

Den Schluss der Mitteilung bilden pathologisch-anatomische Beobachtungen, die Verfasser gelegentlich seiner Tätigkeit in der pharmakologischen Abteilung des Kaiser Wilhelm-Instituts[1]) für Physikalische Chemie und Elektrochemie in den Jahren 1916 und 1917 bei der Untersuchung über die Wirkung mehrerer hundert für die Einführung als Gaskampfstoffe in betracht kommender Substanzen gesammelt hat und die zum Teil über das Gebiet der eigentlichen Kriegswissenschaften hinaus für die gewerblichen Vergiftungen Interesse beanspruchen.

## I.

Die Theorie der Dimethylsulfatvergiftung ist von Weber[2]) entwickelt worden, welcher zu dem Schlusse kommt, dass die Wirkungen des Dimethylsulfats von dem ganzen Molekül der Verbindung und nicht von den abgespaltenen Komponenten desselben, Schwefelsäure und

1) An dieser Stelle sei es mir gestattet, mit ganz besonderem Danke der Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. F. Flury zu gedenken, welcher als Leiter der Pharmakologischen Abteilung des Kaiser Wilhelm-Instituts die angeführten Untersuchungen des Verfassers stets in bereitwilligster Weise unterstützte.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1902. Bd. 47. S. 113.

Methylalkohol abhängen. Die heftig ätzende Wirkung des Dimethylsulfats an allen Applikationsstellen mit Einschluss der Lungen nach Einatmung der Dämpfe ist nach Weber dem Gesamtmolekül als solchem eigentümlich. Ueber die Ursache der Wirkung bemerkt Weber weiterhin: „Zunächst sind Schwefelsäureester im Organismus nicht leicht zersetzlich, ferner sind die Schwefelsäuremengen, die in Form des Dimethylsulfats in den Magen eingeführt sind, sehr gering. Bei einem Kaninchen hatten 0,1 g Dimethylsulfat (darin 0,076 g $SO_4$) ausgedehnte Magenätzung zur Folge. Die Säuremenge wäre sicher nicht imstande gewesen, so ausgedehnte Zerstörungen zu veranlassen . . . .“ „Zur weiteren Kontrolle wurde dann noch der Versuch gemacht, durch gleichzeitige Alkalidarreichung, die bei säurevergifteten Tieren so eklatante Heilwirkungen hat, die Vergiftungen zu beeinflussen. Weder die subkutane noch intravenöse Injektion hatten einen Einfluss. Berücksichtigt man noch, dass bei Säurevergiftungen Krämpfe nicht vorkommen, so wird man nach dem Gesagten eine solche durch das Dimethylsulfat sicher ausschliessen können.“

Die nunmehr folgenden Versuche legen jedoch eine abweichende Auffassung nahe, indem sie dafür sprechen, dass neben der von Weber mit Recht angenommenen Wirkung des Gesamtmoleküls gleichzeitig auch eine solche durch Säurespaltung statthat. Berücksichtigt man nämlich neben den funktionellen Veränderungen, welche durch die Ester der Mineralsäuren verursacht werden, auch das gesamte anatomische Krankheitsbild, ferner die Tatsache, dass diese Ester in wässriger Lösung sich nachweisbar viel schneller verseifen als bisher bekannt, übersieht man insbesondere die schweren Aetzwirkungen nicht, welche durch das Dimethylsulfat bei der Einatmung und bei direkter Einwirkung auf die Haut entstehen, während analoge Veränderungen durch den Ester der harmlosen Kohlensäure nicht hervorgerufen werden können, so ist nicht einzusehen, wie man die Annahme einer Wirkung durch Säureabspaltung völlig von der Hand weisen kann. Folgende Versuche seien deshalb hier zunächt angeführt:

1. Versuch: Das käufliche Dimethylsulfat, welches eine ölige, unter teilweiser Zersetzung bei etwa 188° siedende Flüssigkeit darstellt, ist in Wasser schwer löslich. Unter starkem Schütteln gelingt es, einen Kubikzentimeter Dimethylsulfat in 40 ccm destillierten Wassers ohne Erwärmen zur Lösung zu bringen. Die frisch bereitete Lösung reagiert stark sauer und scheidet ununterbrochen, bis zur völligen Zersetzung des Dimethylsulfats, Säure ab. Zur Neutralisation einer derartigen Lösung waren erforderlich für 20 ccm der $2^1/_2$ proz. Lösung:

| | | |
|---|---|---|
| Unmittelbar nach der Herstellung | 36,0 ccm | n/10 NaOH, |
| nach einstündigem Stehen weitere | 3,4 „ | n/10 „ |
| nach 24 Stunden weitere . . . . | 13,4 „ | n/10 „ |
| Also im ganzen | 52,8 ccm | n/10 NaOH, |

entsprechend 0,254 g Schwefelsäure und 0,33 g Dimethylsulfat.

Der Versuch zeigt, dass Dimethylsulfat sich mit Wasser immerhin so schnell zersetzt, dass die Möglichkeit der Wirkung durch Säureab-



spaltung im Organismus mit der Verseifungsgeschwindigkeit in wässriger Lösung vereinbar ist.

2. Versuch: Die Wirkung der aus dem Dimethylsulfat in wässriger Lösung abgespaltenen Säure wird auch durch folgenden Versuch demonstriert: 0,5 ccm Dimethylsulfat mit physiologischer Kochsalzlösung auf 10 ccm aufgefüllt, mit Natronlauge schwach alkalisch gemacht, werden zu 10 ccm einer Lösung von Organeiweiss, hergestellt durch Auflösen von getrockneter Kaninchenleber in physiologischer Kochsalzlösung, hinzugefügt. Die klare Mischung wird durch Phenolphtalein schwach gefärbt, nach wenigen Minuten tritt Entfärbung ein, etwas später Trübung, nach 24 Stunden reichlicher flockiger Niederschlag.

Lässt man in gleichen Mengenverhältnissen Dimethylsulfat auf Pferdeblutserum einwirken, so tritt nach einigen Minuten ebenfalls eine Entfärbung der mit Phenolphthalein vorher schwach gefärbten Lösung ein, die Ausflockung von Eiweiss bleibt jedoch aus.

Der Versuch zeigt, dass das Organeiweiss[1]) gegen die vom Dimethylsulfat abgespaltene Säure überaus empfindlich ist, während das Serumeiweiss in weit höherem Masse gegen die Säurewirkung geschützt ist. Da Dimethylsulfat erst bei längerer Digestion durch die Körperflüssigkeiten zerstört wird, so steht das Auftreten resorptiver Wirkungen fern von der Applikationsstelle mit der Annahme einer lokalen Wirkung durch Säureabspaltung nicht in Widerspruch.

Um die Wirkungen des Dimethylsulfats zu beobachten, hat Weber alle Arten der Applikation, auch die intravenöse Injektion, angewendet, seine Beobachtungen beschränkten sich jedoch auf die klinischen Erscheinungen im Vergiftungsbilde. Da die reinste Form der Vergiftung bei intravenöser Injektion zu erwarten war, so wurde diese Art der Applikation in den folgenden Versuchen zur Anwendung gebracht, wobei der Verlauf der Vergiftung durch Aufzeichnung der Blutdrucks- und Atmungskurve kontrolliert wurde.

3. Versuch: Kaninchen von 1800 g. 1 ccm Dimethylsulfat wird unter starkem Schütteln in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst. Die sauer reagierende Lösung wird unter Zusatz von 2 Tropfen Phenolphthalein neutralisiert. Von dieser Lösung werden dem Kaninchen 5 ccm in die rechte Vena jugularis injiziert. Während der Injektion tritt keine Veränderung von Blutdruck und Atmung ein, kurz vor Ende derselben und im unmittelbaren Anschluss daran Vaguspulse, Verlangsamung und geringe Unregelmässigkeit der Atmung. Nach 4 Minuten beginnende Blutdrucksenkung, nach 5 Minuten Aussetzen der Atmung, Zittern des ganzen Körpers und der Extremitäten, fibrilläre Zuckungen am Maule, Schreien. Nach 10 Minuten erneuter Krampfanfall, weitere Blutdrucksenkung und Unregelmässigkeit der Atmung. Nach 11 Minuten Streckkrampf, Verschwinden der Kornalreflexe, exspiratorischer Atemstillstand.

Die Sektion ergibt keine sichtbaren Veränderungen an den Organen, das Serum reagiert alkalisch und zeigt keine Hämolyse.

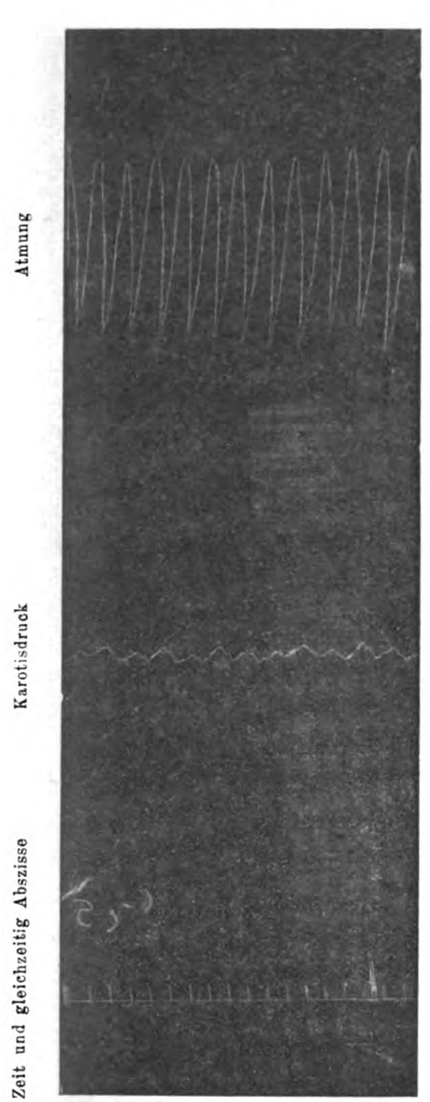
Die Kurve zeigt, dass Blutdrucksenkung und Atemlähmung die wesentlichen funktionellen Veränderungen bei der Vergiftung mit Dimethylsulfat darstellen.

1) Vgl. hierzu: J. Pohl, Hofmeister's Beitr. z. chem. Physiol. 1905. Bd. 7. S. 381.





Kurve 1.




Blutdruck und Atmung bei Beginn des Versuchs (11 Uhr 25 Min.).

Kurve 2.



Blutdruck und Atmung nach Ende der Injektion von 5 ccm 5proz. Lösung von Dimethylsulfat (11 Uhr 26 Min.). Atmung unregelmässig und verlangsamt. Vaguspulse.

Kurve 3.

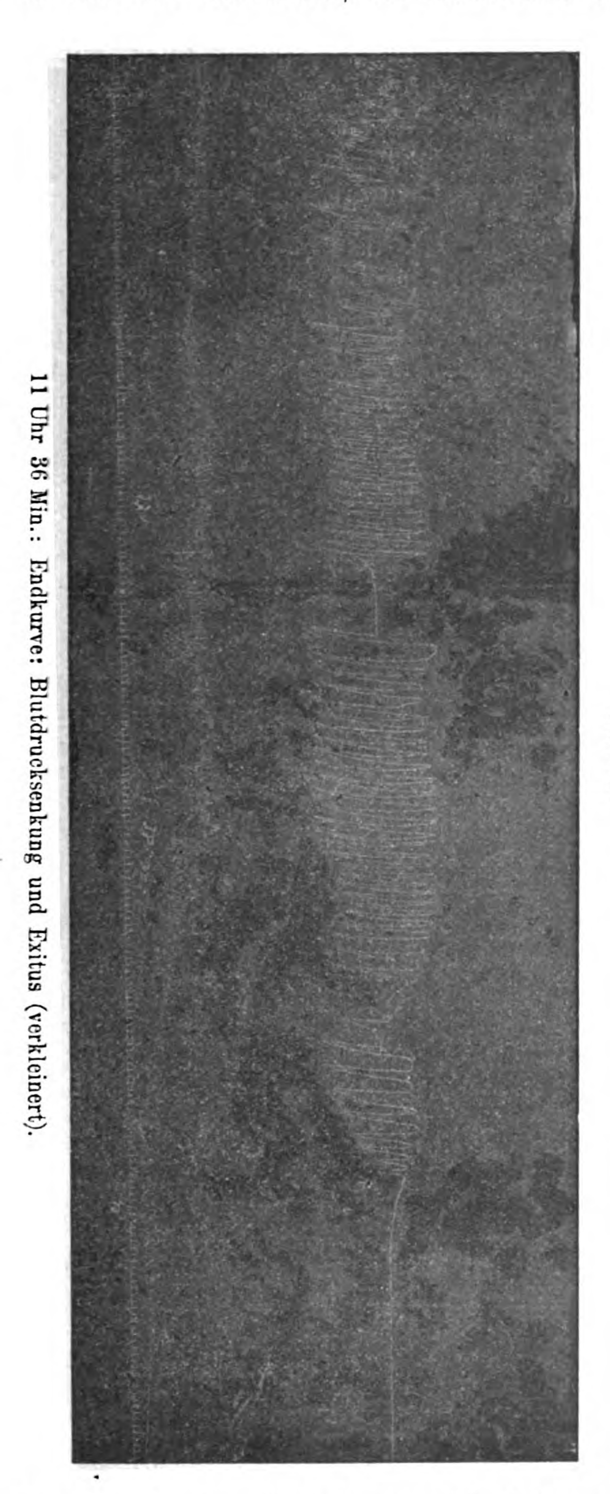


Um 11 Uhr 31 Min. (5 Min. nach der Injektion.)

Um die im vorhergehenden Versuche zutage getretene Wirkung des Nervus vagus auszuschalten, wurde im folgenden Versuche noch einmal ein Kaninchen mit Dimethylsulfat vergiftet, nachdem die Vagi zuvor durch Atropin ausgeschaltet worden waren.

4. Versuch: Kaninchen von 1700 g erhält intravenös Atropinum sulfuricum 0,002 g und eine Minute später 5 ccm einer wie in dem vorstehenden Versuche frisch hergestellten und neutralisierten Lösung von Dimethylsulfat. Während der Injektion tritt eine geringe Blutdrucksenkung ein, die nach einigen Sekunden zur Norm zurückkehrt. Nach 3 Minuten fibrilläre Zuckungen am Maul und geringe Blutdrucksenkung,

nach 5 Minuten Schreien und wiederholte Krampfstösse mit fibrillären Zuckungen an Maul- und Extremitäten, die Kornealreflexe sind vorhanden. Nach 10 Minuten Streckkrämpfe und wiederholte aufeinander folgende Krampfanfälle mit dazwischen liegenden Lähmungsstadien. Nach 15 Minuten sind die Kornealreflexe nur noch schwach vorhanden, Parese der Extremitäten, einzelne Schreie, fibrilläre Zuckungen am Maule. Nach 19 Minuten sind die Kornealreflexe sehr schwach, nach 23 Minuten fehlen sie vollständig, nach 27 Minuten wiederholtes Schreien, der Blutdruck weist inzwischen nach wiederholten Schwankungen eine allmählich zunehmende Senkung auf, das Tier wird nach 65 Minuten abgespannt. Nach 94 Minuten Exitus. Die Sektion zeigt keine bemerkenswerten Veränderungen an den Organen.



Kurve 4.

11 Uhr 36 Min.: Endkurve: Blutdrucksenkung und Exitus (verkleinert).

Die Vaguspulse sind durch das Atropin aufgehoben worden, im übrigen bestätigt dieser Versuch den vorhergehenden. Da in der Blutdruckkurve die einzelnen Herzschläge bis zum Schluss gut ausgebildet erscheinen, so handelt es sich hier, zusammengehalten mit dem übrigen Symptomenkomplex, um eine zentral ausgelöste Blutdrucksenkung.

5. Versuch: Um den Verlauf der Dimethylsulfatvergiftung nach sehr geringen Dosen kennen zu lernen, werden einem Kaninchen von 1100 g 0,5 ccm einer wie in den vorhergehenden Versuchen bereiteten und neutralisierten Lösung von Dimethylsulfat in die Randvene

des rechten Ohres injiziert (ohne Kontrolle von Blutdruck und Atmung). Das Tier ist nach 2 Stunden etwas matt, Puls und Atmung zeigen keine Besonderheiten. Nach 6 Stunden ist das rechte Ohr ödematös geschwollen, entzündet, hängt schwer herunter, Puls und Atmung zeigen keine Veränderungen. In den nächsten drei Tagen bleibt das Befinden unverändert, die Entzündung des Ohres wird noch etwas stärker, geringe Gewichtsabnahme von 40 g am dritten Tage.

Am vierten Versuchstage wird erneut 1,0 ccm der Lösung in die linke Ohrvene injiziert. Am nächsten (5.) Tage macht das Tier einen matten Eindruck, die Entzündung des linken Ohres ist etwas geringer als die des rechten. Gewicht 1020 g, am sechsten Tage der gleiche Befund, Gewicht 970 g, am achten Tage Exitus, Gewicht vor dem Tode 900 g. Die Sektion ergibt keine wesentlichen anatomischen Veränderungen an den lebenswichtigen Organen, an den Ohren einige unerhebliche Nekrosen.

Der Versuch zeigt, dass nach geringen Dosen Dimethylsulfat eine Vergiftung von schleichendem Krankheitsverlauf unter beständiger Gewichtsabnahme zum Tode führt, und bestätigt damit die Beobachtungen an Katzen, welche nach der Einatmung sehr geringer Dosen unter analogen Erscheinungen zugrunde gingen[1]). Das hier beobachtete Vergiftungsbild entspricht also dem weiter unten beschriebenen dritten Krankheitstypus, welcher charakterisiert ist durch eine allgemeine Gewebsschädigung und eine toxische Kachexie.

6. Versuch: Um zu untersuchen, ob bei der Einwirkung von Wasser auf Dimethylsulfat pharmakologisch wirksame Substanzen entstehen, wurden 10 ccm der in der üblichen Weise bereiteten Lösung 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Die Lösung zeigte saure Reaktion und einen sulfitartigen Geruch. Die Lösung wurde mit Natronlauge neutralisiert, so dass sie nunmehr wohl im wesentlichen $Na_2SO_4$ und Methylalkohol enthielt, und in zwei Portionen von je 5 ccm einem Kaninchen von 1700 g in die rechte Halsvene injiziert.

Der Erfolg bestand in einer vorübergehenden Respirationshemmung, auf welche alsbald Erholung folgte.

7. Versuch: In analoger Weise wurde die Einwirkung von Blutserum auf Dimethylsulfat untersucht. 1,0 ccm Dimethylsulfat und 5 ccm physiologische Kochsalzlösung werden mit Natriumkarbonat neutralisiert, auf 10 ccm aufgefüllt, mit 10 ccm Pferdeserum vermischt und 24 Stunden stehen gelassen. Von dieser Lösung erhält Kaninchen 1940 zweimal je 5 ccm in die rechte Halsvene injiziert.

Der Erfolg besteht in einer geringen Blutdrucksenkung und in einer Veränderung der Herztätigkeit, über welche sich jedoch wegen der hierfür nicht ausreichenden Empfindlichkeit der Apparatur nichts Näheres sagen lässt. Nach einer Stunde tritt wieder eine geringe Erhöhung des Blutdrucks ein, die Pulse werden regelmässig, das Kaninchen wird abgebunden.

Nach dem Versuch keine nachweisbaren Veränderungen, das Tier überlebt.

Die beiden vorstehenden Versuche beweisen, dass das Dimethylsulfat — abgesehen von der Säureabspaltung — durch die Körperflüssigkeiten in nahezu unwirksame Produkte verwandelt wird.

Die funktionellen Veränderungen, welche durch das Dimethylsulfat hervorgerufen werden, bestehen demnach in einer Blutdrucksenkung, Verlangsamung der Atmung und in einer sehr ausgesprochenen Wirkung auf das Zentralnervensystem. Die letztere Wirkung, welche schon von

1) Versuche im Kaiser Wilhelm-Institut (vgl. S. 7).



Weber[1]) ausführlich beschrieben wurde, besteht in heftigen konvulsivischen Krämpfen, die anfallsweise auftreten, im Verlaufe der Vergiftung an Heftigkeit zunehmen, dann allmählich wieder schwächer werden, um schliesslich in Koma, Lähmung und Tod überzugehen. Alle diese Wirkungen kommen am deutlichsten zur Entwicklung bei Vergiftungen nach intravenöser Injektion und mit grossen Dosen.

Bei intravenöser Injektion sehr geringer Dosen zeigt das Krankheitsbild einen wesentlich anderen Verlauf. Es entwickelt sich lediglich in schleichendem Verlaufe unter allmählicher Gewichtsabnahme eine toxische Kachexie, welche im Verlaufe von Tagen oder Wochen zum Tode führt. Im Versuch 5 genügten hierzu im ganzen 0,075 g käufliches Dimethylsulfat, welche nach der Analyse 0,051 g reinem Dimethylsulfat entsprechen. Dieses Resultat steht vollständig im Einklang mit den Erfahrungen, welche an Katzen nach Einatmung von Dimethylsulfat gemacht worden sind. Hier ergab sich noch eine tödliche Wirkung nach Einatmung einer Menge von 500 und in einzelnen Fällen selbst 250 ct, wenn c die Konzentration des Gases ausdrückt in Kubikmillimetern der flüssigen Substanz pro Kubikmeter Luft und t die Versuchsdauer in Minuten bedeutet. Unter der Annahme eines Minutenvolumens der Atmung von 30 Litern für eine ausgewachsene Katze berechnet sind aus diesen Zahlen als kleinste tödliche Mengen etwa 8—16 mg. Dieses auffallende Ergebnis, wonach das Dimethylsulfat, ähnlich wie eine Reihe anderer als Gaskampfstoffe verwendeter Substanzen, die stärksten „traditionellen Gifte" wie etwa den Zyanwasserstoff um ein vielfaches übertrifft an Wirksamkeit, ist in vielfachen Versuchen bestätigt gefunden worden. Allerdings benötigt man dazu die Anwendung der im Kaiser Wilhelm-Institut für diese Versuche ausgearbeiteten Methodik[2]). Das Krankheitsbild entwickelt sich in diesen Fällen genau wie in dem obigen Versuch 5 und kann auch nach der Einatmung derartiger geringer Dosen nach drei bis vier Wochen zum Tode führen, ohne dass mehr als ganz leichte und nur vorübergehende Reizerscheinungen von Seiten der Atmungsorgane aufgetreten wären. Im einzelnen vergleiche man hierzu das weiter unten als dritten Krankheitstypus beschriebene Vergiftungsbild.

1) l. c.

2) Umfangreiche Versuche im Kaiser Wilhelm-Institut haben ergeben, dass die allgemein üblichen Glasglockenversuche nicht geeignet sind die kleinsten wirksamen Dosen giftiger Gase zu ermitteln, weil ihre Oberfläche im Vergleich zum Volumen zu gross ist, so dass durch die Adsorption der Gase an der Oberfläche der Versuchsglocken Fehler von vielen hundert Prozent entstehen. Um diese Fehler zu vermeiden, war es notwendig, Versuchsräume von mindestens 1 cbm Inhalt für Mäuse und einzelne Katzen, und noch grössere Versuchsräume von 10 und 40 cbm Inhalt für mehrere und grössere Versuchstiere und Menschen zu konstruieren. Auch in diesen grossen Versuchsräumen spielt die Adsorption der Gase an den Wandungen noch eine erhebliche Rolle. Wie zahlreiche Analysen gezeigt haben, muss im Durchschnitt bei einer Versuchsdauer von höchstens 20 Minuten mit einem Konzentrationsabfall von 50 pCt. gerechnet werden. Um auch diese Ungenauigkeit zu vermeiden, wurde ein derartiger Versuchsraum mit einer Strömungsapparatur erbaut. Eine genauere Beschreibung dieser Einrichtungen, welche, um gut zu funktionieren, sehr vieler technischer Hilfsmittel bedürfen, kann hier naturgemäss nicht Platz finden.



## II.

Unter Berücksichtigung der Versuche ergibt sich also folgende Auffassung von dem Mechanismus der Wirkung des Dimethylsulfats. Seine gesamte Wirkung wird hervorgerufen:

1. durch das unzersetzte Molekül und
2. durch die im Organismus entstehenden Spaltprodukte, in erster Linie also durch das Säureradikal[1]).

Dabei hat man sich vorzustellen, dass der Ester, welcher durch die Blutbahn in den Organismus eingeführt wird, dort alsbald gespalten wird, dass aber die abgespaltene Säure im Blute keine wesentlichen Veränderungen hervorzurufen vermag, weil das Blut vermöge seines Alkaligehaltes und wegen der relativen Unempfindlichkeit des Serumeiweisses durch die in betracht kommenden Säuremengen noch nicht wesentlich alteriert wird. Gelangt der Ester jedoch ohne Vermittlung des Blutes direkt mit den Organen in Berührung, so tritt die Säurewirkung viel stärker in die Erscheinung, weil erstens die Neutralisation durch den Alkaligehalt des Blutes wegfällt und weil andererseits das Organeiweiss in weit höherem Masse gegen Säure empfindlich ist als das Serumeiweiss. Gegen die Auffassung von Weber[2]), dass die Bedeutung des Alkyls wegen seiner geringen Quantität für die Wirkung belanglos sei, spricht wohl der grosse Einfluss, den die Alkylgruppe auf die Giftigkeit der Substanzen besitzt, dass also z. B. Dimethylsulfat giftiger ist als das Diäthylsulfat. Ihre Erklärung im Vergleich zu der Giftigkeit der freien Alkohole findet diese Tatsache durch die Annahme, dass die Abspaltung erst am Orte der Wirksamkeit vor sich geht. Ein Argument für die Zulässigkeit dieser Auffassung ist z. B., dass Chlordimethylsulfat[3]), welches sich mit kaltem Wasser langsam in Methylschwefelsäure, Formaldehyd und Chlorwasserstoff zersetzt, wesentlich giftiger ist als jedes der genannten Zersetzungsprodukte für sich.

Die entwickelte Auffassung lässt sich dahin verallgemeinern, dass man in dem Gesamtbilde einer durch irgend einen Ester hervorgerufenen Wirkung nebeneinander die Wirkung des Gesamtmoleküls und der Spaltprodukte anzunehmen hat, und ist insbesondere von Interesse für die Erklärung der Wirkung zahlreicher Gaskampfstoffe, welche häufig auf eine reine Säurewirkung zurückgeführt worden ist. Diese Auffassung mag berechtigt sein bei Substanzen wie dem Phosgen oder dem Perchlorameisensäuremethylester, welche mit Wasser momentan unter lebhafter

---

1) Nach Fertigstellung der Arbeit wurde mir bekannt, dass Pernon Lynch, Homer W. Smith und E. K. Marshall gelegentlich einer Untersuchung über Dichloräthylsulfid auch durch einige Beobachtungen über die Wirkung des Dimethylsulfat ebenfalls zu der Auffassung gelangen, dass diese Wirkung auf intrazellulärer Säureabspaltung beruht. — Chem. Zentralbl. 1919. III. 28.

2) l. c. S. 124.

3) Nach Versuchen im Kaiser Wilhelm-Institut liegt die tödliche Dosis

| | | |
|---|---|---|
| für Chlordimethylsulfat | etwa bei | 1500 ct |
| „ Formaldehyd | „ „ | 6000 „ |
| „ Chlorwasserstoff | „ „ | über 30000 „ |



Gasentwicklung zersetzt werden. Im Gegensatz dazu darf man bei Verbindungen, welche sich schwerer mit Wasser zersetzen, wie etwa Chlorpikrin unter geeigneten Vergiftungsbedingungen das Auftreten resorptiver Erscheinungen erwarten, zumal da sowohl die Befunde an Tieren hierfür sprechen (zentrale Lähmungserscheinungen nach grösseren Dosen) wie auch einzelne Fälle am Menschen. Dem widerspricht nicht, wenn beim Menschen bei den im Felde entstandenen Gasvergiftungen resorptive Erscheinungen tatsächlich nur selten aufgetreten sind, da die Bedingungen, unter denen die Vergiftung stattfand, namentlich die sehr niedrigen Konzentrationen, für das Zustandekommen resorptiver Wirkungen im allgemeinen nicht günstig waren.

Für den quantitativen Grad der Giftigkeit sind in hohem Masse die physikalischen Eigenschaften der einzelnen Ester verantwortlich zu machen, in erster Linie die Wasserlöslichkeit, sodann die Zersetzlichkeit durch Wasser, die Lipoidlöslichkeit usw. So wird beispielsweise Dimethylsulfat annähernd doppelt so schnell vom Wasser zersetzt wie Diäthylsulfat. Daraus wird verständlich, dass die Aetzwirkung des Dimethylsulfats stärker ist als die des Diäthylsulfats. Unter Umständen ist vielleicht auch die Wirkung auf die Körperfermente in betracht zu ziehen, da sich gezeigt hat, dass Dimethylsulfat die Wirkung der Blutkatalase noch in einer Verdünnung von 1 : 50 000 deutlich hemmt[1]).

Der angenommene Mechanismus der Giftwirkung erklärt auch die Tatsache, dass die verschiedene Applikationsweise von einer gewissen Bedeutung für die Art ist, in der das Gift seine Wirkung ausübt. Sie ist von Belang für die Zeitdauer, welche von Beginn der Vergiftung bis zum Eintritt der ersten Wirkung verstreicht (die Latenz- oder Inkubationszeit[2]), sodann dafür, ein wie grosser Bruchteil des eingeführten Giftes an den Ort der spezifischen Wirkung gelangt. Infolgedessen beeinflusst die Art der Applikation sowohl den Charakter des Krankheitsverlaufes als auch die Schwere der Erkrankung.

Insbesondere ist es mit Beziehung auf die Gaskampfstoffe von Interesse, den Unterschied zwischen intravenöser Injektion und Einatmung durch die Lungen zu erörtern. Bei einer Substanz mit einer ganz exquisiten spezifischen Affinität zum Nervengewebe, nämlich beim Strychnin[3]) liess sich zeigen, dass die wirksamen und letalen Dosen bei der Aufnahme durch die Lungen die gleichen sind wie bei der intravenösen Injektion, dass also prinzipiell intravenöse Injektion und Einatmung gleichwertig sind, wobei jedoch zu bedenken ist, dass bei der Einatmung durch die Lungen die Vereinigung des Giftes mit dem Blute sich auf einer viel grösseren Oberfläche vollzieht und daher unmittelbar eine sehr verdünnte Lösung und infolgedessen eine gleichmässigere Verteilung im Organismus zu stande kommt. Man kann sich eine Vorstellung davon machen, wenn man berücksichtigt, dass die Oberfläche der menschlichen Lunge

1) Versuche des Verf. im Kaiser Wilhelm-Institut.

2) Die Latenzzeit ist für die militärische Beurteilung von Gasen von Bedeutung, da von ihrer Dauer die taktische Verwendung der einzelnen Kampfstoffe abhängt.

3) Versuche im Kaiser Wilhelm-Institut von Herrn Dr. Th. A. Maas.



auf 80 qm anzunehmen ist. Hiernach ergibt sich, dass je nach den physikalischen Eigenschaften der Stoffe das Krankheitsbild bei verschiedener Applikation ganz verschieden verläuft, indem die einzelnen Sypmtome in ganz anderer Reihenfolge auftreten bzw. überhaupt nicht erscheinen, wenn z. B. bei der Einatmung die Dosis nicht gross genug ist, um neben der lokalen Wirkung noch einen Teil zur Resorption gelangen zu lassen. Die allgemeine Pathologie derartiger Vergiftungen lässt sich daher nur getrennt darstellen. Der klinische Verlauf ist ganz verschieden, je nachdem die funktionellen Wirkungen oder die anatomischen Veränderungen das Bild beherrschen.

Zum Vergleiche wurde zuerst das auch schon von Weber[1]) berücksichtigte Diäthylsulfat herangezogen, dessen Wirkung bei intravenöser Injektion derjenigen des Dimethylsulfats durchaus analog ist, wie aus den folgenden Versuchen hervorgeht.

In chemischer Beziehung ist das Diäthylsulfat dem Dimethylsulfat weitgehend ähnlich. Es ist eine schwere, in Wasser schwer lösliche, pfefferminzähnlich riechende Flüssigkeit, die bei 208° fast unzersetzt siedet. In Wasser sinkt es unter, beim starken Schütteln mit der 20fachen Menge Wassers löst sich ein grosser Teil, während der Rest mehr oder weniger fein emulgiert wird. Die frisch bereitete Lösung von 0,5 ccm Diäthylsulfat in 40 ccm Wasser wird bei Zusatz von Phenolphthalein durch einen Tropfen n/10 Natronlauge gerötet. Nach kurzer Zeit tritt jedoch Entfärbung ein. Zum Neutralisieren waren erforderlich:

nach 1 Stunde . . . . . . . 1,7 ccm n/10 NaOH
nach 25 Stunden . . . . . 18,0 ccm n/10 NaOH
also im Ganzen . . . . . . 19,7 ccm n/10 NaOH

entsprechend 0,0946 g Schwefelsäure und 0,1456 g Diäthylsulfat. Diäthylsulfat wird also von Wasser wesentlich langsamer hydrolysiert als Dimethylsulfat. Hierdurch wird verständlich, dass die Aetzwirkung des Diäthylsulfats wesentlich geringer ist, als die des Dimethylsulfats. Nach den Versuchen im Kaiser Wilhelm-Institut ist das Diäthylsulfat bei der Einatmung etwa 10 Mal weniger giftig als das Dimethylsulfat. Die niedrigste tödliche Dosis für die Katze betrug 3000 ct.

Ueber die Wirkung des Diäthylsulfats bei intravenöser Injektion orientiert der folgende

8. Versuch: Kaninchen 1300 g, 0,5 ccm Diäthylsulfat mit 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung unter Zusatz von einem Tropfen Phenolphthalein mit Natronlauge leicht alkalisch gemacht werden durch starkes Schütteln emulgiert. Von dieser Emulsion werden 5 ccm in die rechte Halsvene injiziert. Nach 2 Minuten verschwinden sämtliche Reflexe, Auftreten leichter Krämpfe, Trismus und Atmungsverlangsamung. Nach 3 Minuten Injektion von weiteren $3^1/_2$ ccm der Lösung. Während der Injektion tritt eine geringe Blutdruckschwankung ein, ausserdem Atmungsverlangsamung nach 7 Minuten starke Blutdrucksenkung, das Kaninchen schreit, nach 9 Minuten vollständige Blutdrucksenkung, Respirationshemmung und Exitus. Die Sektion ergibt keine bemerkenswerten anatomischen Veränderungen.

In diesem Versuche haben 0,425 g Diäthylsulfat die tödliche Wirkung erzielt. Die Substanz ist also bei intravenöser Anwendung annähernd

1) l. c. p. 124.



von gleicher Giftigkeit wie das Dimethylsulfat, was im Vergleich zu der geringen Aetzwirkung bemerkenswert ist. Die Wirkungen auf das Zentralnervensystem sind bei beiden Stoffen die gleichen Da sich nun das Diäthylsulfat schwerer zersetzt als das Dimethylsulfat, so spricht das Ausbleiben der Aetzwirkung boi dem ersteren dafür, dass die funktionellen und zentralen Wirkungen durch das Gesamtmolekül, die Aetzwirkung dagegen durch die Säureabspaltung bewirkt wird.

Den letzteren Schluss vermochte Weber nicht zu ziehen, weil er von der irrigen Voraussetzung ausgeht, dass sich „das Diäthylsulfat noch leichter zersetzt als der Dimethylester[1])“.

Um nun auch den Einfluss des Säureradikals auf den Charakter der Wirkung zu ermitteln, wurde eine Anzahl weiterer Versuche angestellt, von denen hier zunächst die Ester der Phosphorsäure und der Kohlensäure angeführt werden sollen.

### Phosphorsäuremethylester.

9. Versuch. Kaninchen, 1700 g, erhält von der 5 proz. mit Natronlauge neutralisierten Lösung 3 ccm in die rechte Halsvene injiziert. Nach einer wenige Sekunden dauernden Blutdruckerhöhung folgt eine geringe Blutdrucksenkung und veränderter Puls; nach 26 Minuten werden weitere 3 ccm injiziert. Erfolg: Atmungsverlangsamung und Blutdruckschwankungen, welche innerhalb von weiteren 6 Minuten zum Exitus unter Blutdrucksenkung und Atemstillstand führen. Die Sektion ergibt keine anatomischen Veränderungen von Belang.

Die Kurve zeigt also den gleichen Charakter wie nach Dimethyl- und Diäthylsulfat.

### Kohlensäuredimethylester[2]).

Kohlensäuredimethylester ist eine ätherisch riechende, in Wasser und allen organischen Lösungsmitteln leicht lösliche Flüssigkeit, welche bei 91° siedet.

10. Versuch. 9 ccm einer 5 proz. Lösung, welche einem Kaninchen von 1940 g in die rechte Halsvene injiziert wurden, verursachten keine Veränderung von Blutdruck und Atmung.

11. Versuch. Lässt man ein Kaninchen Dimethylkarbonat einatmen, so folgt auf ein kurzes Exzitationsstadium eine leichte Narkose mit vertiefter Atmung und erhaltenen Kornealreflexen. Nach 4—5 Minuten ist die Narkose wieder aufgehoben, das Kaninchen schwankt noch etwas, nach 7—8 Minuten völlige Wiederherstellung, in den nächsten 24 Stunden keine krankhaften Erscheinungen, im Urin kein Eiweiss und Zucker.

12. Versuch. Setzt man ein Meerschweinchen oder eine Ratte den Dämpfen von Dimethylkarbonat in einer Konzentration von 0,4 g pro Liter unter einer Glasglocke aus, so zeigen die Versuchstiere nach einer Minute Unruhe, Nasenreiz, Reizung der Bindehäute, Augentränen; die Reize verschwinden nach 3 Minuten langer Einwirkung, eine narkotische Wirkung tritt jedoch bei diesen Konzentrationen noch nicht ein.

Das Dimethylkarbonat verursacht also bei der Einatmung und bei der intravenösen Injektion eine sehr oberflächliche und flüchtige Narkose,

1) l. c. S. 125.

2) Von den Chemischen Werken Grenzach in dankenswerter Weise zur Verfügung gestellt.



ohne in den angewandten Dosen eine Veränderung von Blutdruck und Atmung zu bewirken. Wegen der Reizwirkung auf die Schleimhäute wie auch wegen der geringen Wirksamkeit kommt es als praktisches Narkotikum nicht in Betracht.

Mit den vorstehenden korrespondiert ein Versuch mit dem

### Kohlensäurediäthylester[1]).

Diäthylkarbonat ist eine ätherähnlich riechende, in organischen Lösungsmitteln leicht, in Wasser schwer lösliche Flüssigkeit vom Siedepunkt 126°.

13. Versuch. 0,5 ccm des Präparates werden mit 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu einer leidlich haltbaren Emulsion gemischt. 10 ccm von dieser Emulsion einem Kaninchen von 1300 g in die Vena jugularis injiziert verursachen eine tiefe Narkose unter Verschwinden der Reflexe, welche nach Verlauf von 5 Minuten unter Rückkehr der Reflexe wieder gelöst wird. Während der ganzen Dauer des Versuchs wurde keine Beeinflussung von Blutdruck und Atmung beobachtet.

Um nun als Säureradikal eine hochgiftige organische Säure zu verwenden, wurde der

### Oxalsäureäthylester

unter Beobachtung von Atmung und Blutdruck untersucht.

Oxalsäureäthylester ist eine ätherähnlich riechende Flüssigkeit vom Siedepunkt 186°, in Wasser löslich.

14. Versuch. Kaninchen, 2200 g, erhält von einer 5 proz. mit Soda neutralisierten Lösung zweimal je 5 ccm in die Vena jugularis injiziert. Erfolg: Geringe Blutdrucksenkung. Nach 12 und 17 Minuten werden weitere je 5 ccm, nach 18 Minuten $3^1/_2$ ccm, nach 32 Minuten zuerst 3 ccm, wenige Sekunden später noch 2 ccm injiziert, und rufen zwei flüchtige Blutdrucksenkungen mit Atmungsspindeln hervor. Erst weitere 4 ccm nach 37 Minuten bewirken tiefe Blutdrucksenkung mit Atmungsspindel, daran anschliessend eine kurze Erhöhung des Blutdruckes mit alsbald wieder beginnender Blutdrucksenkung und Respirationshemmung, welche innerhalb von 3 Minuten zum Tode führen.

Die vorstehend beschriebene Kurve könnte so gedeutet werden, dass die flüchtige Blutdrucksenkung, welche von der spindelförmigen Atmungskurve begleitet wird und nach wenigen Sekunden zur Norm zurückkehrt, als Wirkung des unzersetzten Esters aufzufassen ist, während die endgültige, zum Exitus führende, irreversible Senkung auf eine Wirkung der abgespaltenen Oxalsäure zurückgeführt wird. Die injizierte Dosis von 1,6 g Oxalsäureäthylester entspricht etwa 1,0 g Oxalsäure.

Es folgen nun noch eine Reihe weiterer neutraler Ester, welche in der Art ihrer Wirkung den vorstehend beschriebenen gleichen.

### Ameisensäureäthylester.

Ameisensäureäthylester ist eine angenehm riechende Flüssigkeit vom Siedepunkt 54,5°, welche in Wasser leicht löslich ist und ausserordentlich schnell hydrolysiert wird. 8,5 bzw. 10 ccm der 5 proz. neutralisierten

1) Von den Chemischen Werken Grenzach zur Verfügung gestellt. Die anderen Verbindungen sind die im Handel käuflichen Produkte (Kahlbaum & Schuchardt).





Lösung haben überhaupt keine sichtbare Wirkung, vermutlich, weil sie nichts anderes enthalten als ameisensaures Natrium und Aethylalkohol.

### Ameisensäurepropylester,

welcher eine ätherisch riechende Flüssigkeit vom Siedepunkt darstellt, ruft nach Injektion von 8,5 ccm der 5 proz. Lösung ebenfalls keinerlei Wirkung hervor.

### Essigsäureäthylester.

Essigsäureäthylester ist eine angenehm riechende, in Alkohol, Aether, Chloroform und auch in Wasser lösliche Flüssigkeit vom spezifischen Gewicht 0,92 und vom Siedepunkt 77°.

15. Versuch. 9,5 ccm der 5 proz. Lösung, intravenös injiziert, verursachen keinerlei Aenderung von Blutdruck und Atmung.

### Essigsäurepropylester.

16. Versuch. Essigsäurepropylester vom Siedepunkt 105° in 5 proz. neutralisierter Lösung verursacht bei intravenöser Injektion von 5 ccm der Lösung keine Wirkung. Nach 9 Minuten weitere 4,5 ccm injiziert bewirken eine sehr flüchtige Blutdrucksenkung mit Respirationshemmung, tiefer Narkose und sehr schwachen Reflexen, nach einer Minute völlige Rückkehr zur Norm.

### Bromessigsäureäthylester.

Bromessigsäuräthylester ist eine schwer bewegliche Flüssigkeit vom Siedepunkt 159° und stechendem Geruch, äusserster Reizwirkung auf sämtliche Schleimhäute, löslich in organischen Lösungsmitteln, in Wasser unter Gasentwicklung.

Wegen seiner starken Reizwirkung ist der Bromessigsäureäthylester im Anfang des Krieges als Gaskampfstoff verwendet worden, und wurde aus diesem Grunde auch im Kaiser Wilhelm-Institut untersucht. Die tödliche Dosis war nach den dortigen Versuchen kleiner als 5000 ct bei der Einatmung durch die Lungen. Bei subkutaner Anwendung an Katzen bewirkten

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 1,0 ccm | den | Tod | nach | 15 | Minuten |
| 0,2 „ | „ | „ | „ | 1 | Stunde |
| 0,1 „ | „ | „ | „ | 24 | Stunden. |

Die bei diesen Vergiftungen zu Tage tretenden Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems bestanden in Ataxie und Lähmungen.

Ueber die Wirkung bei intravenöser Anwendung orientiert der folgende

17. Versuch. Von einer 5 proz. Lösung, welche nach Beendigung der Gasentwicklung schwach alkalisch gemacht worden ist, wird 1,0 ccm einem Kaninchen von 1940 g in die Vena jugularis injiziert. Nach 2 Minuten tritt unter Blutdrucksenkung Tod durch Respirationslähmung ein.

Der Versuch ist insofern nicht unbedingt überzeugend, als die angewendete Lösung nicht den unveränderten Bromessigester, sondern nur sein Zersetzungsprodukt mit Wasser enthielt. Jedoch würde bei der Geschwindigkeit, mit der diese Zersetzung vor sich geht, auch in vivo für resorptive Wirkungen dieses Zersetzungsprodukt in Betracht kommen, so dass der Versuch also trotzdem berechtigt ist. Die tödliche Dosis würde nach diesem Versuche weniger als 50 mg betragen, also weniger als 25 mg pro Kilogramm Körpergewicht Kaninchen.



Das anatomische Krankheitsbild, welches von dem Bromessigester erzeugt wird, entspricht dem weiter unten beschriebenen ersten Krankheitstypus. Die am Menschen beobachteten Vergiftungen entsprechen den Beobachtungen an Tieren[1]).

Als neutrale Ester einer zweibasischen organischen Säure wurden schliesslich noch die Ester der Malonsäure untersucht. Hierüber folgende Versuche:

### Malonsäuredimethylester.

Malonsäuredimethylester ist eine ätherähnlich riechende, bei 181° siedende Flüssigkeit, welche in organischen Lösungsmitteln leicht löslich ist und mit Wasser emulgiert werden kann.

18. Versuch. Von einer 5proz. Emulsion in physiologischer Kochsalzlösung werden einem Kaninchen von 1940 g 9 ccm in die Halsvene injiziert, welche im Verlaufe von 12 Minuten keinen Einfluss auf Blutdruck und Atmung ausüben. Die Reflexe sind während des Versuches dauernd erhalten.

### Malonsäurediäthylester.

Malonsäurediäthylester ist eine ätherisch riechende Flüssigkeit vom spezifischen Gewicht 1,068, welche bei 198° siedet. Verhalten zu Lösungsmitteln wie bei dem Methylester.

19. Versuch. 5 ccm einer Emulsion in physiologischer Kochsalzlösung einem Kaninchen von 1400 g intravenös injiziert verursachen alsbald eine in wenigen Sekunden vorübergehende Narkose mit Blutdrucksenkung und spindelförmiger Atmungskurve. Nach 5 Minuten werden weitere 3 ccm der Emulsion injiziert. Erfolg: Tiefe Narkose unter Aufhebung der Reflexe, starke Blutdrucksenkung, Verflachung und Verlangsamung der Atmung, nach 2 Minuten völlige Rückkehr zur Norm.

Um schliesslich auch noch den Ester einer aromatischen Säure zu prüfen, wurden in dem folgenden

20. Versuch dem Kaninchen 2200 g Benzoesäuremethylester in 5proz. neutraler Lösung intravenös injiziert. 9,5 ccm hatten keinerlei Wirkung.

Die Versuche bestätigen also die Richtigkeit der oben dargestellten Auffassung von der Giftwirkung des Dimethylsulfats.

Die funktionellen Veränderungen, welche die untersuchten Ester hervorrufen, bestehen demnach stets in einer Blutdrucksenkung, mit der in ausgesprochenen Fällen eine Verlangsamung und Verflachung der Atmung einhergeht. Daneben wirken die Ester auch auf das Zentralnervensystem, indem ein Teil von ihnen, wie die Ester der Mineralsäuren, Krämpfe verursachen, ein anderer Teil, wie die Ester der Kohlensäure und der Fettsäuren, eine flüchtige narkotische Wirkung haben.

## III.[2])

Zur Vervollständigung der Darstellung soll noch ein kurze Uebersicht über die anatomischen Erscheinungen gegeben werden, welche nach der Einatmung von Dimethylsulfat auftreten, zumal da diese Erschei-

1) Nach Versuchen im Kaiser Wilhelm-Institut.

2) Dieser Abschnitt ist ein kurzes Referat nach einem ausführlichen Bericht über die Beobachtungen zur Pathologie der Kampfgasvergiftung auf Grund der Tier-

nungen ausser beim Dimethylsulfat bei mehreren hundert anderen Stoffen, welche als Gaskampfstoffe für die Kriegsmedizin und als gewerbliche Gifte für die Fabrikhygiene von Interesse sind, auftreten.

Die durch das Dimethylsulfat bei der Einatmung hervorgerufenen Erkrankungen sind je nach den Versuchsbedingungen, unter denen die Vergiftung entstand, verschieden. Konzentration, Einatmungszeit, Temperatur, Luftfeuchtigkeit und vielleicht noch viele andere Umstände können bei der gleichen absoluten Menge des eingeatmeten Giftes verschiedene der nachstehend zu beschreibenden Krankheitstypen verursachen.

Vorweg sei bemerkt, dass die beobachteten Erkrankungsformen sich als Misch- oder Uebergangsformen auffassen lassen zwischen drei wesentlich von einander verschiedenen, ausgeprägten Krankheitstypen. Diese drei Krankheitstypen selbst kamen ebenfalls zur Beobachtung, jedoch verhältnismässig viel seltener, als die Uebergangsformen. Sie stellen daher gewissermaassen Idealformen dar.

Die erste typische Erkrankungsform besteht in einem Oedem der Lunge, welches durch die zerstörende Einwirkung des Dimethylsulfats auf die Epithelien der Lungenalveolen und die Lungenkapillaren hervorgerufen wird. Das eingeatmete Dimethylsulfat bewirkt eine Schädigung der Alveolarepithelien, wodurch das Eindringen einer plasmaähnlichen Flüssigkeit aus dem Blut in die Lungenalveolen ermöglicht wird. Infolgedessen wird die atmende Oberfläche in gefährlichem Masse verkleinert, das Blut wird eingedickt, der Kreislauf verlangsamt, für das Herz entsteht infolge der vermehrten Viskosität des Blutes eine erhöhte Arbeit, daneben Sauerstoffmangel und erschwerte Kohlensäureabfuhr, welche eine Erstickung des Herzens herbeiführen.

Diesen Verhältnissen entsprechend zeigt das anatomiscche Bild ein hochgradig entwickeltes Lungenödem, die Lunge kann auf das fünf- bis siebenfache ihres normalen Volumens und Gewichts vergrössert sein; das Herz ist prall mit dunklem, fast schwarzem Blut gefüllt, welches im linken Ventrikel meist flüssig ist, in der rechten Herzhälfte dicke schwarze Kruorgerinnsel, im rechten Vorhof manchmal — bei längerer Krankheitsdauer — auch Speckhautgerinnsel enthält. Die Nierenrinde ist hellgrau bis gelbgrau, das Mark hellviolett bis dunkelrot, die Markrindengrenze sehr viel dunkler gefärbt. Die Harnkanälchen sind erweitert, im Interstitium treten punktförmige Blutungen auf, das Epithel zeigt Verfettungen und Degenerationen, Bildung von Zylindern. In diesem Zustande scheidet die Niere Eiweiss aus. In allen Organen treten Stauungserscheinungen auf.

Der zweite Krankheitstypus tritt beim Dimethylsulfat ebenfalls in sehr ausgeprägter Form auf. Er besteht in einer pseudomembranösen (fibrinösen, kruppösen) Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis und Bronchitis. Daneben besteht kein Oedem der Lunge.

---

versuche im Kaiser Wilhelm-Institut, welchen Verfasser im Juni 1917 der Medizinalabteilung des Kgl. Preuss. Kriegsministeriums vorgelegt hat. Vgl. hierzu auch Robert Müller, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1901. Bd. 9. S. 103.



Auch bei dieser Erkrankungsform handelt es sich um Schädigung des Epithels, das nekrotisiert und teilweise abgestossen wird. Das überflutende Exsudat gerinnt und bildet Pseudomembranen, welche sich sehr leicht abheben lassen. Das Lungengewebe selbst zeigt dabei nur geringfügige Veränderungen wie vereinzelte Blutungen, kleinere Infarkte oder dergleichen. Vor allen Dingen tritt kein primäres Oedem der Lunge auf. Das Lumen der Luftwege kann bei diesem Krankheitsbilde so mit Pseudomembranen ausgefüllt werden, dass es schliesslich nur noch für eine Stricknadel durchgängig ist. Der Tod wird in diesen Fällen durch mechanische Erstickung hervorgerufen.

Weiterhin findet sich bei diesem Krankheitstypus Glottisödem, Entzündung der regionären Lymphdrüsen des Halses und der Lungen, Schwellung und Hyperämie der Milz. Eine Schädigung der Nieren kann unter Umständen vorhanden sein.

Bei den bisher beschriebenen beiden typischen Krankheitsbildern steht die ätzende Wirkung des Dimethylsulfates auf die bei seinem Eintritt in den Organismus zunächst gelegenen Organe im Vordergrunde. Die folgenden Erkrankungsformen sind dadurch charakterisiert, dass die gesamten Atmungsorgane keine oder nur ganz unbedeutende Veränderungen aufweisen. In diesen Fällen wird das Gift also resorbiert und zeigt seine Wirkung mehr oder weniger ausgesprochen an einzelnen oder gleichzeitig an mehreren lebenswichtigen Organen, insbesondere an Herz, Niere und Nebenniere, Leber, sowie gelegentlich an den Speicheldrüsen und schliesslich auch am Nervensystem.

Die resorptive Form der Vergiftung führt demnach eine allgemeine Gewebsschädigung herbei, welche wenigstens teilweise auch als eine spezifische Schädigung der Kapillargefässe aufgefasst werden muss. Meistens steht hier im Vordergrunde eine schwere Erkrankung des Herzmuskels, die zum Ausdruck kommt in einem schlaffen, dilatierten Herzen, mikroskopisch in einer Degeneration der Muskelfasern und punktförmigen Blutungen im Herzmuskel, Epi- und Endokard. In den Nieren von Katzen, Hunden fanden sich gelegentlich alle Grade von Epithelschädigung, daneben Blutungen, Oedem. Besonders auffallend ist, dass nicht allzu selten in den Nebennieren Blutungen unter der Kapsel und im Parenchym auftreten. Schwere Erkrankungen des Nervensystems bedeuten die in der Literatur bereits beschriebenen, nach grossen Dosen auftretenden Erscheinungen von Koma, Krämpfen und Konvulsionen.

Insbesondere die ersten beiden Formen der Erkrankung nach Dimethylsulfat sind überaus charakteristisch. Bei weitem häufiger jedoch begegnet man den Mischformen, deren Einzelerscheinungen im Hinblick auf die beschriebenen Idealformen gedeutet werden können, so dass hiernach eine Analyse der Sektionsbefunde im besonderen Falle ganz leicht durchzuführen ist.

Hieraus ergibt sich zunächst, dass der Verlauf der einzelnen Vergiftungen sehr verschieden sein kann. Von ganz akut verlaufenden Fällen, welche unter den schwersen Erscheinungen von seiten der Atmungsorgane oder des Zentralnervensystems innerhalb weniger Stunden zum Tode führen, bis zu solchen, die unter den Erscheinungen einer



Herzmuskelschwäche oder unter dem Bilde einer schweren toxischen Kachexie nach wochenlangem schleichenden Verlauf zum Tode oder zu Genesung führen, finden sich alle Uebergänge.

Um die Bedingungen zu ermitteln, unter welchen das eine oder das andere Krankheitsbild aufzutreten pflegt, würde man einer überaus grossen Zahl von Versuchstieren bedürfen. Deshalb können hierüber nur einige Vermutungen aufgestellt werden, insoweit das bereits vorliegende Material zu solchen zu berechtigen scheint. Zunächst darf wohl mit einiger Sicherheit angenommen werden, dass sehr hohe Dosen gleichgültig, auf welchem Wege sie in den Organismus eingeführt werden, mindestens zu einer teilweisen Resorption in unveränderter Form und demgemäss zu Erscheinungen von seiten des Nervensystems und des Herzens führen. Ferner scheinen längere Zeit hindurch in niedrigster Konzentration aufgenommene Dosen, insbesondere per pulmones, ohne wesentliche lokale Reizerscheinungen resorbiert zu werden und dann die schleichend verlaufenden Formen mit Herzschwäche und Kachexie zu entwickeln. Dabei ist anscheinend die absolute Dosis weniger massgebend als die Konzentration und Zeitdauer, während deren das Gift einzuwirken Gelegenheit hat. Inwieweit noch klimatische Einflüsse, insbesondere auch die Prädisposition der verschiedenen Tierarten oder gar Individuen eine Bedeutung für das Auftreten der verschiedenen Erkrankungsformen haben, ist natürlich ohne Zugrundelegung eines grossen Versuchsmaterials für diesen besonderen Zweck zu erörtern unmöglich. Immerhin wäre die Klarstellung dieser Verhältnisse von grosser allgemeiner Bedeutung, da sie nicht nur für das Dimethylsulfat, sondern wie die gesamten vorstehenden Ausführungen auch für sämtliche Gaskampfstoffe und gewerbehygienisch wichtigen irrespirablen Gase massgebend sein wird.

Für die Praxis ist es noch wichtig zu bemerken, welche ausserordentliche Bedeutung das Eintreten von Sekundärinfektion für den Gesamtverlauf der einzelnen Erkrankung hat. Auch wenn das Gift selbst nur ganz unbedeutende Schädigungen gesetzt haben sollte, so können diese ausreichen, um die Eingangspforte für eine tödliche Infektion zu schaffen. Insbesondere können auf diese Weise schwere Pneumonien und Vereiterungen der Speicheldrüse entstehen.

Es wird sich nunmehr um die Beantwortung der Frage handeln, welche Ansichten über den Mechanismus der Giftwirkung auf Grund der geschilderten Krankheitsbilder sich ergeben.

Bezüglich dieser Frage sei auf die allgemeinen Ausführungen auf Seite 8ff. hingewiesen.

Besonders soll nur nochmals betont werden, dass — im Gegensatz zu der Auffassung von Weber — das beschriebene Krankheitsbild ganz deutlich auf eine Säurevergiftung hinweist. Die mikroskopischen Bilder der erkrankten Organe, zumal bei dem ersten Krankheitstyp, zeigen weitestgehende Uebereinstimmung mit den Befunden bei der durch den Krieg allgemein bekannt gewordenen Phosgenvergiftung, deren Charakter als Aetzvergiftung wohl kaum in Zweifel gezogen werden dürfte. Ferner spricht für die Annahme einer Säurevergiftung die von Weber bereits beschriebene Gelbfärbung der Atemwege bei Vergiftung mit sehr





hohen Konzentrationen sowie die charakteristische sulzige Infiltration und Braunfärbung in der Umgebung der Injektionsstelle nach subkutaner Injektion.

Da die gleichen anatomischen Erscheinungen durch eine sehr grosse Reihe anderer chemischer Verbindungen verschiedenster Zusammensetzung hervorgerufen werden, welche ihrer chemischen Natur nach sämtlich als Säureabspalter aufgefasst werden müssen, so muss man diesen Schluss auch für das Dimethylsulfat in Anspruch nehmen.

## Zusammenfassung.

1. Die funktionellen Veränderungen, welche die Alkylester der Mineralsäuren, der Kohlensäure, und der organischen Säuren, soweit sie in der vorliegenden Arbeit untersucht wurden, hervorrufen, bestehen in einer Verlangsamung und Verflachung der Atmung und in einer ausgesprochenen Blutdrucksenkung.
2. Daneben verursachen die Ester der Mineralsäuren bei ihrer Wirkung auf das Zentralnervensystem Krämpfe, die Ester der Kohlensäure und der organischen Säuren mehr oder weniger flüchtige Narkose.
3. Bei der Einatmung von Dimethyl-, Diäthylsulfat, Bromessigsäureester entstehen 3 verschiedene Krankheitstypen, für welche als Charakteristika gelten:

   Erster Krankheitstypus: Primäres Lungenödem, sekundäre Herzschwäche, Stauungserscheinungen in allen Organen.

   Zweiter Krankheitstypus; Primäre pseudomembranöse (meist absteigende) Pharyngitis, Laryngitis, Tracheitis und Bronchitis. Daneben besteht kein Oedem der Lunge.

   Dritter Krankheitstypus: Allgemeine Gewebs- und Kapillargefässschädigung, wobei der Krankheitsverlauf als zunehmende Herzmuskelschwäche oder allgemeine toxische Kachexie imponiert. Veränderungen der Atmungsorgane fehlen.

   In der Mehrzahl der Fälle entstehen Mischformen, welche in verschiedener Weise aus den 3 typischen Erkrankungen zusammengesetzt sind.

Die beschriebenen Krankheitstypen gelten allgemein für sämtliche Gaskampfstoffe; ebenso riefen eine Reihe von Stoffen, die ich in Rücksicht auf militärische und gewerbliche Verwendung untersucht habe, und die hier des Einzelnen nicht angeführt sein mögen, im Allgemeinen dieselben Symptome und Befunde hervor. Die oben gewählte Gruppierung passt sich auch den pathologisch-anatomischen und klinischen Erfahrungen am Menschen zwanglos an.

---



II.

Aus dem pathologisch-physiologischen Institut der Universität Cöln
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. H. E. Hering).

# Herzalternans durch partielle Abkühlung des Ventrikels.

Von

Dr. **Eberhard Koch,**
Assistenten am Institut.

(Mit 9 Abbildungen im Text.)

---

Es ist bekannt[1]), dass durch Erwärmen der Vorhöfe und gleichzeitiges Abkühlen der Kammer des Froschherzens eine Schlagfolge erzielt werden kann, bei der „mit vollkommener Präzision die Frequenz des Vorhofes ein Multiplum von derjenigen des Ventrikels darstellt"; und zwar treten dabei „als Quotient der beiden Frequenzen stets nur die Potenzen von 2 auf". Das Umschlagen in die Halbfrequenz geschieht selbst bei langsamer Temperaturänderung immer plötzlich und gelingt sogar innerhalb derselben Herzabteilung. Es folgt hieraus, dass zwischen benachbarten Teilen des Herzens „kein anderes Verhältnis als das der Gleich- oder Halbfrequenz bestehen kann".

Es lag nun nahe, auf Grund dieser Tatsache zu versuchen, durch örtliches Abkühlen des Ventrikels experimentell einen Herzalternans hervorzurufen und ihn womöglich graphisch zu verzeichnen.

Hierfür wird der kuraresierte Frosch zweckmässig in senkrechter Stellung auf einem Brette befestigt, und Vorkammer und Kammer durch geeignete Rollenübersetzung so suspendiert, dass das Herz wagerecht liegt und frei aus dem Körper herausragt. Um die Bewegungen der Kammer getrennt von denen der Vorkammer zu erhalten, wird die Atrioventrikulargrenze ventral in der Mitte durch eine kleine Klemme leicht gefasst und fixiert. Diese Versuchsanordnung gestattet dann, die Vorhöfe einschliesslich des Sinus mit Ringer'scher Lösung von etwa 25° C und gleichzeitig die Spitze mit abgekühlter Ringer'scher Lösung von oben herab zu bespülen. Wenn die kalte Flüssigkeit zu sehr nach dem Sinus hinfliessen sollte, kann dieser leicht durch etwas Filtrierpapier abgedeckt werden. — Man kann auch so vorgehen, dass man an eine Seite des Ventrikels ein Reagenzglas mit Kältemischung heranbringt; doch tritt dann der Erfolg nicht mit der gleichen Sicherheit ein.

An der Suspensionskurve lässt sich nun folgendes beobachten (Abb. 1): Mit dem Augenblicke, wo die Kälte einwirkt, werden die Ventrikel-

---

1) J. v. Kries, Ueber eine Art polyrhythmischer Herztätigkeit. Arch. f. Anat. u. Phys. (Phys. Abtlg.). 1902. S. 480, 481, 484.

ausschläge zunehmend kleiner (geringere Amplitude) und erheben sich von der Abszisse (stärkerer „Tonus"). Diese Erhebung ist wechselnd gross, so dass die Verbindungslinie der diastolischen Fusspunkte mehr oder weniger steil von der Abszisse aufsteigt. Die systolischen Gipfelpunkte können

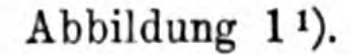
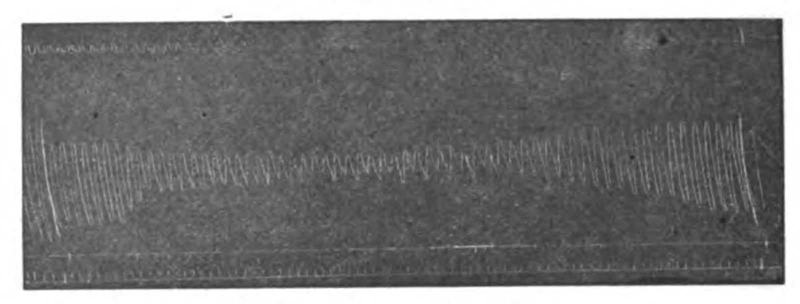


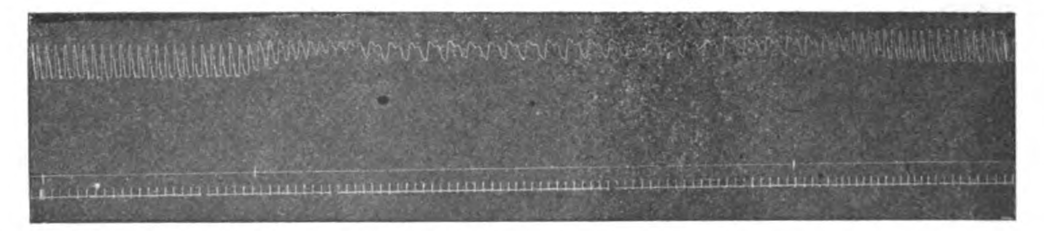
Abbildung 1[1]).



Versuch 43: Rana escul., männlich, 35 g. 24,5 ° C Zimmertemperatur. $10^{30}$: 0,2 ccm 1 pCt. Curare. Frosch 60 ° gegen Horizontale geneigt; A-V-Grenze beiderseits durch Serrefines fixiert. $10^{50}$: Suspension. Obere Kurve: Linkes A; untere Kurve: Spitze. $12^{05}$: Partielles Abkühlen des V durch Anlegen eines Reagenzglases mit Kältemischung an die rechte V-Seite. — Die geringe Abnahme der Frequenz in der Mitte der Kurve dürfte wohl durch Beeinflussung des Sinus bedingt sein.

entweder eine abfallende Linie bilden (Abb. 1, 4 und 7), oder auf der Höhe der vorherhergehenden stehen bleiben, oder aber diese sogar übersteigen (Abb. 2 und 3). Nach diesem Vorstadium, wenn die Abnahme der Ventrikelkontraktionen ein gewisses Mass erreicht hat, tritt mehr oder weniger plötzlich ein Alternans auf, bei dem sich der

Abbildung 2.



Versuch 47: Rana temp., weiblich, 30 g. 27 ° C Zimmertemperatur. $9^{30}$: Ausbohren von Gehirn und Rückenmark. Frosch senkrecht. A-V-Grenze (zentral, Mitte) fixiert. $9^{40}$: Suspension (Spitze). $9^{50}$: A mit Ringerlösung von Zimmertemperatur bespült, Spitze mit Ringerlösung von 0 ° C betropft. — Die Frequenzzunahme am Ende der Kurve war die Folge eines stärkeren Bespülens mit der warmen Lösung.

diastolische Schenkel nach der grösseren Zacke weniger tief hinabsenkt als nach der kleineren. Mit dem Aussetzen der Kälteeinwirkung verschwindet der Alternans bald wieder; die Amplitude der Kontraktionen

1) Sämtliche Kurven sind von links nach rechts zu lesen. Die Marken auf der darunter befindlichen Horizontalen bezeichnen den Beginn oder das Ende der Abkühlung. Der Zeitschreiber verzeichnet eine Sekunde. Die Hebel vergrössern elffach. Mit Ausnahme der Abb. 5 sind die Kurven auf die Hälfte der Originale verkleinert.

Abbildung 3.



Versuch 48. Rana temp., weiblich, 32 g. 23 ° C Zimmertemperatur. $9^{40}$: Ausbohren von Gehirn und Rückenmark. Frosch senkrecht. A-V-Grenze (zentral, Mitte) fixiert. $9^{50}$: Suspension; obere Kurve: Linkes A; untere Kurve: Spitze. $10^{20}$: A mit Ringerlösung von Zimmertemperatur bespült; Spitze mit Eiswasser betropft.

Abbildung 4.

Versuch 45: Rana temp., weiblich, 30 g. 25 ° C Zimmertemperatur. $9^{35}$: 0,4 ccm 1/2 pCt. Curare. Frosch senkrecht. A-V-Grenze nicht fixiert. $9^{50}$: Suspension. Obere Kurve: Rechte V-Seite; untere Kurve: Linke V-Seite. $10^{30}$: Anlegen eines Reagenzglases mit Kältemischung an die rechte Seite. Die kleinen Erhebungen entsprechen den Kontraktionen der Vorhöfe.

nimmt allmählich wieder zu (Nachstadium) und erreicht dann wieder ihre frühere Grösse und Höhenlage. Die Vorhöfe schlagen während dieser ganzen Erscheinung ohne merkliche Veränderung weiter; es kann aber auch vorkommen, dass die zur Zeit der tieferen diastolischen Ventrikelsenkung erfolgende Kontraktion grösser wird (Abb. 3). Dieser „Pseudoalternans“ dürfte wohl auf die jeweilige Füllung und Entleerungsmöglichkeit zurückzuführen sein.

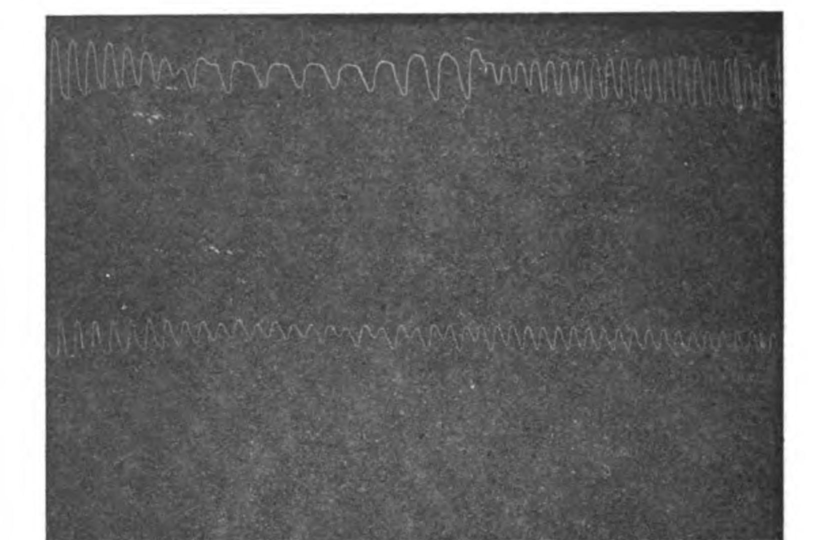
Dieses graphische Ergebnis lässt sich vervollständigen durch blosses Beobachten des freigelegten Herzens: Bringt man ein Reagenzglas mit Kältemischung an eine Kammerseite, so sieht man deutlich, wie sich die abgekühlten Fasern langsamer zusammenziehen als die nicht abgekühlten; es macht den Eindruck, als liefe nach der Kontraktion der freien Seite jedesmal eine zweite systolische Welle nach der Seite, wo das Reagenzglas liegt. Auch ist diese Seite bei der Diastole deutlich weniger rot als die andere. Nach längerer Einwirkung der Kälte sieht



man dann auf einmal wieder eine tiefere Rotfärbung während der Diastole; aber es erfolgen die Kontraktionen nur halb so häufig wie an dem nicht abgekühlten Teile. — Der etwa bestehende Zweifel, ob durch die oben angegebene Versuchsanordnung auch wirklich nur ein partieller Halbrhythmus entsteht, wird durch das unmittelbare Beobachten dabei hinfällig: hier zeigt sich nämlich ganz besonders schön, wie der Spitzenteil des Ventrikels sich nur bei jeder zweiten Kontraktion der Basis zusammenzieht.

Es war zu erwarten, dass sich diese Beobachtungen auch objektiv darstellen lassen, wenn gerade die sich verschieden zusammenziehenden Fasern desselben Ventrikels getrennt suspendiert werden. So sieht man in der unteren Kurve der Abb. 4 die linke Seite des Ventrikels,

Abbildung 5.



Versuch 47, II: Versuchsanordnung wie bei Versuch 47 in Abb. 2. $10^{00}$: Mitte des V fixiert. Obere Kurve: Spitze; untere Kurve: Basis. — Der Alternans der unteren Kurve ist dadurch bedingt, dass die Abkühlung, um den Halbrhythmus des ganzen Spitzenteiles zu erreichen, so weit ausgedehnt werden musste, dass auch die basale Hälfte zum Teil mitbetroffen wurde.

in der oberen die rechte Seite suspendiert; diese wurde nun durch Anlegen eines Reagenzglases mit Kältemischung abgekühlt. Im Gegensatz zur fast unveränderten linken Seite zeigt sie den für die Abkühlung typischen Kontraktionsablauf: geringere Hubhöhe; flacher Verlauf der Schenkel (besonders des abfallenden); infolgedessen tritt die nächste Kontraktion schon ein, ehe das Niveau der vorhergehenden Fusspunkte erreicht ist, so dass es nicht zu einer vollständigen Diastole kommen kann. Dies ist deutlich zu sehen, wenn man in der oberen Kurve die Fusspunkte der Kontraktionen im Beginn mit denen am Ende verbindet. — Die Abb. 5 wurde so erhalten, dass ausser der Atrioventrikulargrenze

auch noch die Mitte des Ventrikels durch eine kleine Klemme fixiert wurde. Die Suspensionshäkchen waren an der Spitze und an der Basis befestigt. Die Abkühlung der Spitze (obere Kurve) bedingte dann hier einen Halbrhythmus, während die Basis (untere Kurve) im Ganzrhythmus weiterschlug.

Diese Ergebnisse können genügen, um die erhaltenen Kurven zu verstehen als entstanden durch das Zusammenwirken von Muskelfasern mit verschiedenem Kontraktionsablaufe, durch partielle Veränderungen in der Ventrikelmuskulatur.

Unter Kontraktionsablauf ist hier nicht das Geschehen der Muskelbewegung als Vorgang in der lebendigen Substanz verstanden, sondern die Art und Weise, wie dieses sich dem beobachtenden Auge darbietet oder an der Suspensionskurve graphisch ausdrückt. Die Frage, ob und inwieweit die Hebelausschläge der Verkürzung der Muskelfasern proportional sind, soll hier nicht berührt werden. Denn die Grundlage, von der hier im besonderen ausgegangen wird, ist das Ergebnis der getrennten Verzeichnung der von der Kälte beeinflussten und der nicht beeinflussten Fasern. Es lässt sich nun bildlich darstellen, wie durch Interferenz solcher verschieden sich kontrahierenden Muskelfasern die beschriebenen Kurven entstehen.

Zunächst die Verkleinerung der Ventrikelausschläge und ihre Erhebung von der Abszisse während des Vorstadiums. Es liegen dieser Abb. 6 die Kurven der Abb. 4 zugrunde.

Angenommen, die Bewegungen des Hebels seien das Ergebnis der Kontraktionen von sechs Muskelfasereinheiten. In der oberen Reihe sei der Kontraktionsablauf einer solchen Muskeleinheit einzeln dargestellt; die dabeistehende Zahl bedeute die Anzahl solcher Einheiten. Die gestrichelten Erhebungen mögen die durch die Kälte in zunehmender Menge beeinflussten Muskelfasern wiedergeben[1]). — Durch ein Zusammenwirken der in der oberen Reihe verzeichneten Muskeleinheiten entsteht dann die darunter befindliche Kurvenform. Vergleicht man diese nun z. B. mit der in Abb. 7 wiedergegebenen Kurve, so überrascht die bis in Einzelheiten gehende Uebereinstimmung: anfangs die steilen, geraden auf- und absteigenden Schenkel, die deutlichen Pausen; dann mit der Einwirkung der Kälte die zunehmende Verkleinerung, die Erhebung von der diastolischen Abszisse, der Wegfall der Pausen; es sind sogar die wellenförmigen Absätze im auf- und absteigenden Schenkel der verkürzten Ausschläge im Schema als deutliche Winkel wiederzufinden.

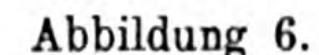
Die Verschiedenheiten der einzelnen Kurven lassen sich unschwer schematisch nachbilden, wenn man sie entstanden denkt durch eine jeweils

---

1) In Wirklichkeit wird sich die Wirkung der Kälte selbstverständlich nicht nur auf immer mehr Fasern ausdehnen, sondern auch in wachsendem Masse den Kontraktionsablauf verändern. Dieses ist in dem Schema nicht wiedergegeben, da hierdurch die Uebersichtlichkeit gelitten hätte, das dargestellte Endergebnis aber nicht grundsätzlich verändert worden wäre. Das Schema soll eben nur das Wesentliche versinnlichen: dass sich die bei örtlicher Abkühlung erhaltenen Kurven verstehen lassen durch Interferenz von Kontraktionen mit verschiedenem Ablaufe.



verschieden grosse Anzahl von abgekühlten Fasern und eine je nach dem Kältegrad verschieden starke Veränderung des Kontraktionsablaufes. Nur eine Erscheinung lässt sich nicht ohne weiteres auf diese beiden Faktoren zurückführen: die Erhebung über die systolische Abszisse. Ein Einfluss der Methodik kommt hierfür kaum in Frage. Der einzige Anhaltspunkt, der sich bisher aus der Beobachtung bei den Versuchen ergeben hat, ist


Abbildung 6.

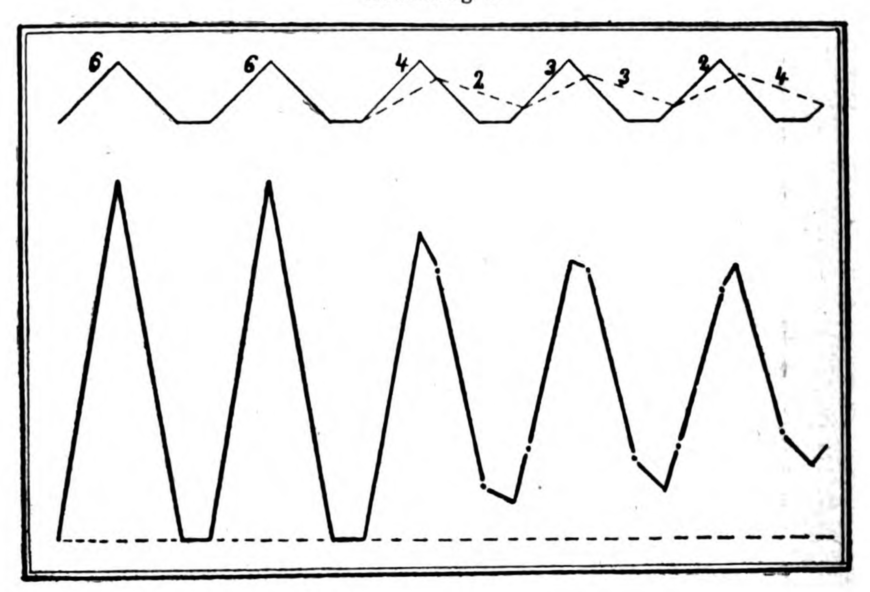
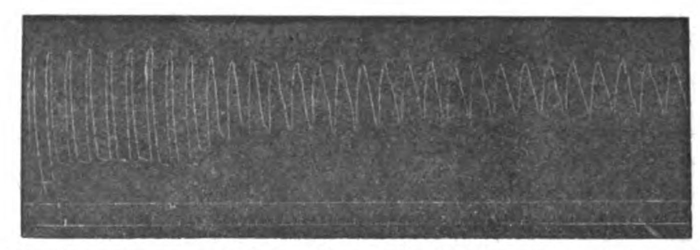


Abbildung 7.



Versuch 44: Rana temp., weiblich, 36 g. 24 ° C Zimmertemperatur. $9^{30}$; 0,2 ccm 1 pCt. Curare. Frosch 60 ° gegen Horizontale geneigt. $9^{55}$: Suspension der Spitze. A-V-Grenze links fixiert. $11^{45}$: Anlegen eines Reagenzglases mit Kältemischung an die linke V-Seite.

der, dass diese Erhebung um so stärker ausfällt, je grösser die von der Kälte betroffene Ventrikelfläche ist. Weiter soll hier auf diese mehr zur Frage des „Kältetonus“ gehörende Erscheinung, die eine eigene Besprechung erforderte, nicht eingegangen werden. —

Ein partiell durch die Kälte veränderter Kontraktionsablauf ergibt also die Kurve des Vorstadiums. Erst wenn die Kammermuskulatur noch stärker geschädigt wird, wenn der Ablauf partiell so sehr verändert ist, dass die abgekühlten Fasern nur noch auf jeden zweiten Leitungs-

reiz mit einer Kontraktion antworten, tritt Alternans auf. Der partiell veränderte Ganzrhythmus ist damit zum partiellen Halbrhythmus geworden. Wenn sich aber nur die beiden Fasern des Ganz- und Halbrhythmus an dem Zustandekommen des Alternans beteiligten, so müssten die tieferen diastolischen Fusspunkte die ursprüngliche diastolische Abszisse erreichen, da in diesem Zeitpunkte beide Faserarten dilatiert sind.

Abbildung 8.

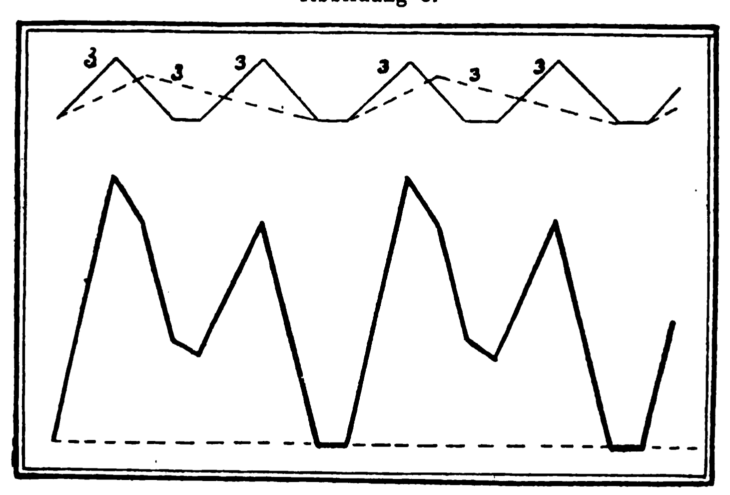
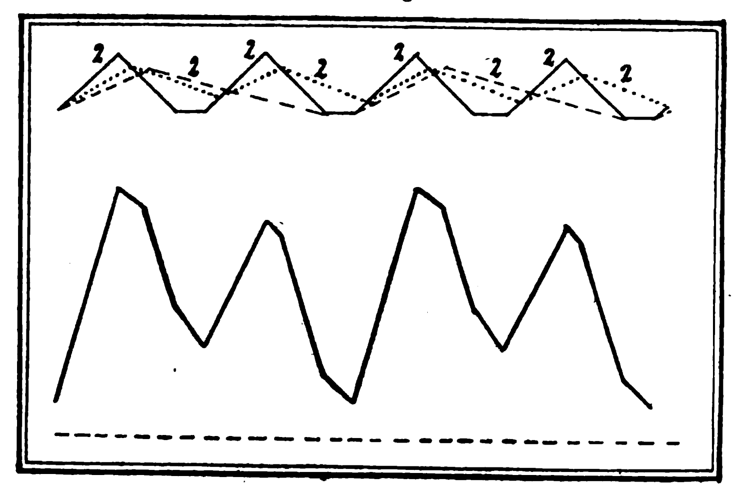



Abbildung 9.




Dies ist in der Abb. 8 wiedergegeben, die der Abb. 6 analog zu verstehen ist. — Die Kurven aber zeigen alle eine wechselnde Erhebung von der Abszisse. Hierin ist die Beteiligung von solchen Fasern zu erblicken, die den Uebergang zwischen den beiden Extremen bilden und im veränderten Ganzrhythmus schlagen. Sie prägen sich an der Kurve auch meistens noch darin aus, dass die für das Vorstadium beschriebenen wellenförmigen Absätze auch an den Schenkeln des Alternans wiederzufinden sind (Abb. 1, 2 und 3). Die Abb. 9 soll den Einfluss

dieser Fasern des veränderten Ganzrhythmus darstellen; sie seien durch die punktierten Linien der oberen Reihe wiedergegeben.

Die verschiedene Schnelligkeit im Auftreten und Verschwinden des Alternans hängt davon ab, wie rasch die Kälte sich ausbreitet oder nachlässt. Verschiedenheiten in dem Ausmasse der Erhebungen und Senkungen und in ihrem Verhältnis zueinander sind durch verschieden grosse Beteiligung dieser drei in einander übergehenden Faserarten bedingt. So wird die Höhe der kleineren Alternanszacke um so niedriger werden, je mehr Fasern im Halbrhythmus schlagen; die Höhenlage wird bestimmt durch die Anzahl der im veränderten Ganzrhythmus schlagenden Muskelfasern. Dieses alles lässt sich ohne Schwierigkeit schematisch darstellen. Es sei hier aber nochmals betont, dass die Schemata durchaus nicht die jeweiligen Verhältnisse am Ventrikel wiedergeben sollen; diese sind in Wirklichkeit viel verwickelter, da alle Stufen der Uebergänge von einem Extrem zum andern vorhanden sind, da ferner einer partiell veränderten Kontraktilität auch eine partiell veränderte Erregungsleitung entspricht. Die Schemata sollen vielmehr sinnbildlich die Art der Auffassung eines Geschehens darstellen.

Aber damit, dass eine gewisse Anzahl von Muskelfasern im Ganz- und eine gewisse Anzahl im Halbrhythmus schlägt, ist noch nicht ohne weiteres die Bedingung dafür gegeben, dass sich der Alternans nun auch an der Suspensionskurve ausprägt. Dazu ist es erforderlich, dass sich diese Fasern auch an dem Zustandekommen der Hebelbewegung beteiligen. So konnte man in anfänglichen Versuchen, wo die örtliche Abkühlung durch einseitiges Anlegen eines Reagenzglases erstrebt wurde, zuweilen am Herzen einen partiellen Halbrhythmus beobachten, ohne dass dies an der Kurve zum Ausdruck gekommen wäre. Inwieweit dieses Fehlen auf die Fixation eines Punktes der Atrioventrikulargrenze zurückzuführen ist, ist nicht entschieden.

Als zweite Bedingung für das Auftreten des Alternans muss das Verhältnis der Pulsfrequenz zum Kältegrad ein solches sein, dass eine partielle Halbierung überhaupt möglich ist. Diese wird bei einer sehr verlangsamten Frequenz nur schwer erreicht. Schlägt das Herz aber schnell, so kommt man mit geringerer Kälte aus; es genügt hier eine leichtere Schädigung.

Die äusserste Grenze für den Alternans ist dadurch gegeben, dass die Kältewirkung sich allmählich auf alle Fasern ausdehnt. Die beiden Zacken verschmelzen dabei immer mehr, bis schiesslich der partielle Halbrhythmus zu einem totalen Halbrhythmus des Ventrikels wird. —

Mit dem Augenblicke, wo die Abkühlung aufhört, verschwindet auch der Alternans mit wechselnder Schnelligkeit, und es beginnt zunächst das Nachstadium. Dieses ist insofern als Umkehrung des Vorstadiums aufzufassen, als sich dabei an immer mehr Fasern der unveränderte Kontraktionsablauf wiederherstellt, und endlich der ganze Ventrikel wieder die ursprünglichen Bewegungen ausführt. —



Der wesentliche Inhalt dieser Mitteilung ist folgender: es wird eine auf partieller Abkühlung des Ventrikels beruhende Methode angegeben, die es ermöglicht, mit Sicherheit experimentell am Froschherzen einen Alternans hervorzurufen; ferner wird gezeigt, dass dieser Alternans dadurch bedingt ist, dass ein Teil der Ventrikelfasern im Halbrhythmus schlägt. Der Uebergang vom normalen Herzschlag zum Alternans und umgekehrt geschieht nicht plötzlich, sondern allmählich, über ein Vor- und Nachstadium hinweg. Diese Uebergangsstufen prägen sich an der Suspensionskurve durch kleinere Ausschläge und gleichzeitige Erhebung von der diastolischen Abszisse aus.

---

III.

Aus dem pathologischen Institut der Universität Greifswald
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. P. Grawitz).

# Keratitis bei aleukozytären Tieren,

## ergänzende Bemerkungen zu der in Bd. 19, H 2, dieser Zeitschrift erschienenen Arbeit von Brückner und Lippmann.

Von

Dr. med. **Ernst Hannemann †,**
**Privatdozenten der pathologischen Anatomie.**

(Hierzu Tafel I.)

---

Brückner und Lippmann stellten an aleukozytären Tieren Versuche an, um über die Herkunft von Exsudatzellen Aufschluss zu erhalten. Durch intravenöse Injektion von Thorium X erreichten sie nach 3—4 mal 24 Stunden, dass aus dem Blute der Versuchstiere sämtliche weisse Blutkörperchen verschwunden waren. Sodann setzten sie durch Injektion verschiedener Mittel entweder in die Kornea selbst oder in die vordere Augenkammer einen entzündlichen Reiz und untersuchten die im Kammerwasser auftretenden Zellen im Ausstrichpräparate, während sie die Veränderungen an der Kornea im gefärbten Präparate nachwiesen. Bei Kontrolltieren fand sich am Boden der vorderen Augenkammer eine kleine Ansammlung von Eiter, für welche die Autoren den Terminus Hypopyon verwenden. Sie stellten hier die auch sonst im Hypopyon zu findenden Zellen fest. Auch bei den aleukozytären Tieren fanden sie im Kammerwasser, bisweilen recht zahlreiche, Zellen. Zwar wenden sie hier den Terminus Hypopyon nicht direkt an. Ich glaube mich aber nicht in Widerspruch zu den Autoren zu setzen, wenn ich auch bei den aleukozytären Tieren von einem Hypopyon spreche, zumal sie selbst die hier auftretenden Zellen als Entzündungszellen bezeichnen.

Es stellten sich nun bei der Untersuchung der Exsudatzellen zwischen Kontrolltieren und den aleukozytären Tieren nach Ansicht der Untersucher doch weitgehende Unterschiede heraus. Während sie bei den normalen Tieren in dem Exsudate unter anderen stets auch polynukleäre Formen fanden, vermissten sie diese bei den aleukozytären Tieren vollkommen. Sie sind deshalb auch nicht im Zweifel, dass die bei den Normaltieren gefundenen polynukleären Zellen aus dem Blute stammen.

Ich kann es mir nicht versagen, hier zur Erklärung der von einander anscheinend so sehr abweichenden Befunde einiges mitzuteilen. Die Versuchsanordnung von Brückner und Lippmann erinnert den Leser sofort an die seiner Zeit von Cohnheim angestellten Versuche, durch die er indirekt die Herkunft der Entzündungszellen bei der Keratitis aus dem Blute



erweisen wollte. Er entblutete bekanntlich Frösche vollkommen und ersetzte ihnen das Blut dann durch physiologische Kochsalzlösung. Wenn jetzt bei der künstlich erzeugten Keratitis keine Rundzellen auftraten, so mussten, nach seiner Ansicht, die Zellen bei der am normalen Tiere bestehenden Entzündung aus dem Blute eingewandert sein. Es liegt ja auf der Hand, dass die Natur bei so grundverschiedenen Bedingungen auf gleiche Reize nicht gleich reagieren kann. Man muss sich doch einmal die ausserordentlich schwere Störung des Organismus durch die Entblutung klar machen, um einzusehen, dass man unter diesen Bedingungen unmöglich eindeutige beweisende Ergebnisse erzielen kann. Den Autoren ist auch klar, dass sie an schwer geschädigten Tieren arbeiten. Unter 10 lese ich in ihrer Zusammenfassung: „Die Schädigung der Gewebszellen durch intravenöse Injektion von Thorium X braucht trotz tödlicher Dosis nicht so weit zu gehen, um die Reaktionsfähigkeit der in Betracht kommenden Gewebe vollständig zu hemmen“. Gewiss, nicht vollständig zu hemmen! Aber eine starke Hemmung lässt sich doch sicher nicht von der Hand weisen. Ich möchte hierzu eine Erfahrung mitteilen, die wir seiner Zeit bei unsern Kulturversuchen gemacht haben. Wir züchteten Korneagewebe von Katzen und Meerschweinchen mehrere Tage lang im Brutschranke im Plasma derselben Tierart weiter. Hierbei traten nach etwa 24—48 Stunden teils rundliche teils längliche spiessförmige glänzende Gebilde auf. Hörten wir jetzt mit dem Zusetzen von frischem Plasma auf, so blassten diese Gebilde ab. Es kam nicht zur weiteren Entwicklung. Im gefärbten Präparate fanden wir dann nur abortive Zellformen. Erhielten aber die Kulturen etwa jeden zweiten Tag frisches Plasma, so entwickelten sich die reifen Zellformen, die wir sonst bei Entzündungen im lebenden Körper zu finden gewohnt sind, d. h. also unter anderen auch polynukleäre Zellen. Ich komme auf diese Versuche weiter unten noch ausführlicher zu sprechen, will hier eben nur den Unterschied zwischen den gut und normal ernährten und den hungernden oder in ihrer Ernährung stark gestörten Geweben hinsichtlich ihrer Zellenbildung feststellen. Uebrigens hat auf diesen Punkt schon Buddee in seiner 1897 im 147. Bande von Virchow's Archiv erschienenen Arbeit hingewiesen. Er liess Korneagewebe einmal in Kochsalzlösung, dann in Eiter im Brutschranke stehen. Dabei konnte er feststellen, dass die in Eiter liegenden Gewebsstückchen schon nach 24 Stunden ihre Vergoldbarkeit verloren hatten, während die in Kochsalz liegenden noch nach 3—4 Tagen diese Reaktion ergaben. Es nimmt mich nach allem daher durchaus nicht wunder, dass Brückner und Lippmann bei ihren aleukozytären Tieren nicht die reifen polynukleären Zellformen fanden, die sie bei den normalen Tieren immer feststellen konnten, besonders nicht, da ich die Erfahrung aus den Plasmakulturen gewonnen habe, dass es auch hier nur bei intensiver Ernährung zur Ausschmelzung dieser reifen Zellformen kommt, während man bei schlecht ernährten Kulturen auch nur abortive Zellformen antrifft. Ich kann deshalb auch die von den Autoren aus ihren Versuchen abgeleitete Ansicht nicht unwidersprochen lassen, dass über die Herkunft der polynukleären Zellformen aus dem Blute kein Zweifel bestehe. Es ist uns bei der Kultivierung von Herzklappengewebe gelungen, aus dem derben



fibroelastischen Gewebe wundervolle polynukleäre Zellen zu züchten. Ich habe kürzlich auf einer Tafel (Virchow's Arch., 1919, Bd. 226, Beiheft) diese Zellen darstellen lassen und bin fest überzeugt, dass jeder, dem über die Herkunft dieser Formen nichts mitgeteilt würde, sie für „kleine und grosse mononukleäre, gelapptkernige und eosinophile Leukozyten" erklären würde. Und doch sind sie sämtlich aus dem Herzklappengewebe entstanden, ohne dass die Möglichkeit einer Einwanderung von Leukozyten bestanden hätte. Es erhellt daraus, dass die zweifellose Abstammung der polynukleären Zellen aus dem Blute auf sehr unsicherem Boden steht. Für mich ist ihre Herkunft allerdings jetzt nicht mehr zweifelhaft, da ich mich von ihrem Hervorgehen aus dem Gewebe am Kulturpräparate überzeugen konnte.

An der Hornhaut der aleukozytären Tiere waren im allgemeinen nur geringe Veränderungen festzustellen, die in vielen Fällen als Nekrose angegeben werden. Nur bei dem Kaninchen 40 r fand sich in der Kornea ein kleiner Terpentintropfen und in seiner Umgebung „eine dichte Infiltration im Hornhautgewebe." Es ist sehr bedauerlich, dass von den Autoren diesen Veränderungen anscheinend nur wenig Wert beigelegt worden ist, wenn es sich ja auch für sie in erster Linie um die Exsudatzellen und erst in zweiter um die Veränderungen des Korneagewebes selbst handelte. Von dieser dichten Infiltration im Falle 40 r ist nur eine bei schwacher Vergrösserung gezeichnete Abbildung im Texte beigegeben, aus der sich leider keine Einzelheiten entnehmen lassen. Die Autoren selbst kommen bezüglich der Veränderungen in der Kornea zu dem Ergebnisse: „Eine sichere Vermehrung der fixen Hornhautzellen selber haben wir also in den hier allein in Frage kommenden frühen Entzündungsstadien nicht konstatieren können. Wir dürfen deshalb auch in unseren diesbezüglichen Beobachtungen noch keine zweifelsfreie Bestätigung der Grawitz'schen Auffassung über die Entstehung lokaler Zellen aus der Hornhautsubstanz erblicken, die an sich auch durch unsere Versuche prinzipiell gestützt wird, im Gegensatze zu der bisherigen allgemeinen Ablehnung, welche sie erfahren hat." Und an anderer Stelle: „Wir verfehlen aber nicht, mit aller Prägnanz auf die Aehnlichkeit der Hornhautveränderungen in diesem (40 r) Falle mit den von Grawitz wiedergegebenen Bildern hinzuweisen."

Die Einwanderung von Leukozyten in die Kornea ist ja in diesem Falle des aleukozytären Tieres ausgeschlossen. Die Autoren können sich aber doch nicht entschliessen, eine Einwanderung von Zellen zur Erklärung der kleinzelligen Infiltration abzulehnen. Nachdem den Immigrationstheoretikern insofern ihr Recht geworden ist, als es sich immerhin noch um Leukozyten handeln könne, welche vor Ansetzen des Versuches eben noch die Gefässe verlassen haben könnten, und die dann von dem Thorium nicht mehr erreicht werden konnten, wird in sehr gezwungener Weise auseinander gesetzt, dass es sich dann wohl sicher um Zellen handeln müsse, welche vom Limbus her in die Kornea eingewandert seien. Denn dies verstösst ja nicht allzu sehr gegen die Immigrationstheorie. Dass in der Adventitia der Gefässe wandernde Zellen entstehen, wird ja auch von denjenigen zugegeben, welche sonst alle kleinzelligen Infiltrationen durch Einwanderung von Leukozyten erklären.

Man wird den Eindruck nicht los, dass das Ergebnis erst befriedigen konnte, nachdem man endlich einen Modus gefunden hatte, nach dem wenigstens theoretisch die Wanderung gerettet werden konnte.

Da sich die Autoren auf eine Deutung der kleinzelligen Infiltration im Falle 40 r eingelassen haben, so konnte füglich erwartet werden, dass sie die über diesen Punkt erschienene Literatur eingehender berücksichtigten. Wenn sie sich mit ziemlicher Sicherheit dafür entscheiden, dass es sich hier um eingewanderte Zellen handeln soll, so muss der nicht in der Literatur bewanderte Leser zu der Ansicht kommen, dass es sich um eine nicht bestrittene Deutung handelte. Dem ist jedoch durchaus nicht so. Buddee hat seiner Zeit (l. c.) schon nachgewiesen, dass eine Einwanderung von Zellen in die Hornhaut überhaupt nicht statt habe. Er transplantierte frische, geätzte und ungeätzte Froschhornhäute, mit einem Skleralringe herausgeschnitten, in den Lymphsack des Frosches. Nach einiger Zeit zeigten sich in den Randpartien der Hornhaut zahlreiche „Wanderzellen“, während die Sklera frei von ihnen war. Sodann zeigten Hornhäute, ohne Skleralring transplantiert, vielfach, besonders wenn die Ränder etwas gequetscht waren, eine schmale von „Wanderzellen“ freie Randzone; innerhalb von dieser lagen dann erst die „Wanderzellen.“ Ich zitiere die von Buddee gezogene Schlussfolgerung wörtlich: „Bei Versuch 1 und 2 musste man, falls eine Einwanderung stattgefunden hätte, doch gerade in den äussersten Randpartien der Hornhaut, bzw. der ansitzenden Sklera die Wanderzellen antreffen. Das ist, wie wir gesehen haben, nicht der Fall, oder wenigstens nicht die Regel.“ Als Beweis für die Einwanderung von Zellen in das Gewebe hat man herangezogen, dass man poröse Fremdkörper in die Bauchhöhle von Tieren legte und in diesen dann eingewanderte Zellen vorfand. In gleicher Weise stellte man sich nun auch das Einwandern von Leukozyten in die Kornea vor. Beweisend sollte sein, dass in getrockneter, vermeintlich toter Kornea nach Verweilen in der Bauchhöhle von Tieren sich Zellen fanden. Wie Grawitz nachgewiesen hat (Virchow's Archiv, Bd. 144), wandern in wirklich tote Kornea tatsächlich keine Zellen ein. Wirklich totes Korneagewebe bleibt völlig reaktionslos.

Man sprach bei der Einwanderung in Sonderheit immer von präformierten Spalten des Korneagewebes, in denen sich die „Wanderzellen“ weiterbewegen sollten. Auf beide Momente, A die Wanderung von Zellen und B die vermeintlich präformierten Spalten im Gewebe der Kornea, komme ich jetzt gleich zu sprechen. Bezüglich der Wanderung führe ich auch hier wieder Buddee (l. c.) an: „Ich habe dort (Buddee, Experimentelle Untersuchungen über die Hornhautentzündung. Diss. Greifswald 1894) ausgeführt, wie diese scheinbare Wanderung mit einer protoplasmatischen Umwandlung des der Wanderzelle benachbarten Hornhautgewebes beginnt; die hier anfangs matt oder feinkörnig aussehende Hornhautsubstanz wird allmählich oder gelegentlich auch plötzlich stark glänzend und hell, die Wanderzelle hat sich nach dieser Richtung auf Kosten der benachbarten Grundsubstanz ausgedehnt. Indem nun an anderen Stellen ein allmähliches Abblassen, eine Rückkehr erst in den



körnigen, dann in den matten homogenen Zustand stattfindet, hat scheinbar eine Lokomotion der Zelle stattgefunden. Tatsächlich handelt es sich um Vorgänge einer protoplasmatischen Erweichung der Interzellularsubstanz."

Diese Buddee'sche Erklärung findet nun in unsern Kulturversuchen ihre vollkommene Bestätigung. A. Ich bringe zunächst auf Tafel I eine Zeichnung, welche nach einem Kulturpräparate der Kornea der Katze im hängenden Tropfen gezeichnet ist. Das Gewebsstückchen hatte 48 Stunden im Brutschranke im Plasma gestanden. Man sieht eine gleichmässig etwas dunkel getönte Grundsubstanz ohne irgend welche Andeutungen von Spalten. Spalten wird man in der Kornea nicht finden, wenn man stets die frische Untersuchung heranzieht, auf die solche Untersucher, denen auf diesem Gebiete grössere eigene Erfahrung fehlt, überhaupt niemals verzichten sollten, wenn sie Wert darauf legen, die im Gewebe sich abspielenden Vorgänge objektiv kennen zu lernen. In den ersten 10 Stunden sind an dem Gewebsstückchen keine Veränderungen wahrzunehmen, in Sonderheit konnten wir immer die Abwesenheit von Rundzellen feststellen, ein Beweis dafür, dass vor Ansetzen des Versuches keine „Leukozyten" eingewandert waren. Nach etwa ein bis zwei Tagen treten nun überall in der Grundsubstanz teils runde, teils längliche spindel- oder spiessförmige glänzende Gebilde auf. Grossenteils anastomosieren die runden Formen durch ebenso glänzende zarte Fäden mit einander. Wenn man nun diese Körperchen unter dem Mikroskope weiter beobachtet, so sieht man, wie die angrenzenden Bündel der Grundsubstanz oft allmählich, oft ziemlich plötzlich ebenfalls glänzend werden. Das hier liegende glänzende Gebilde ist nun etwas grösser geworden. So kann man auch bisweilen erkennen, wie ein längeres schmales Bündel glänzend und dann zu einem der eben schon beschriebenen glänzenden Anastomosenfäden wird. Wer diese Veränderungen z. B. an der überlebenden Froschkornea nur lange genug beobachtet, wird immer finden, dass die zuerst gesehenen Figuren auf diese Weise nach und nach grösser werden, wird aber ebenso bestimmt feststellen können, dass sie ihren Platz im Gewebe niemals verlassen, sondern unverrückbar an ihrer Stelle bleiben. Viele der Leser haben sich wohl mit der beliebten Sitte des Bleigiessens am Sylvesterabende befasst. Hierbei kann man beobachten, wie das erst feste Blei bald hier bald dort verflüssigt wird. Immer ein Teil nach dem andern wird in diesen Verflüssigungsprozess einbegriffen. Man mag vielleicht von einer Bewegung in diesem jetzt flüssig gewordenen Teile des Bleies sprechen. Das mag zugegeben werden. Doch wird es niemandem einfallen, behaupten zu wollen, dass etwa das verflüssigte Blei seinen Platz verlasse. In ganz ähnlicher Weise kann man sich den Prozess der Entstehung dieser glänzenden Gebilde im frischen Kulturpräparate von der Kornea vorstellen. Diese glänzenden Gebilde sind die von Cohnheim und v. Recklinghauen beschriebenen „Wanderzellen". Ich habe ausführlich dargetan, wie beide Forscher eine an sich richtige Beobachtung falsch gedeutet haben, indem der eine diese Gebilde für wandernde histiogene, der andere sie für hämatogene Zellen ausgab. Es hat sich an unseren Kulturen mit absoluter Sicherheit erwiesen, dass es wandernde Zellen in der Hornhaut selbst nicht gibt.



B. Ueber die vermeintlich präformierten Spalten im Hornhautgewebe gibt Fig. 2, Taf. I, Auskunft. Diese Zeichnung ist hergestellt nach einem Kulturpräparate vom Korneagewebe der Katze, welches 96 Stunden im Brutschranke gestanden und zwei mal frisches Plasma erhalten hat. Es ist gefärbt mit Hämatoxylin-Eosin und bei Oelimmersion und Okular 12 (Zeiss) gezeichnet. Hier erkennt man nun überall im Gewebe längliche Spalten, die von Zellreihen erfüllt sind. Nachdem das Gewebe durch die ganze Folge der Fixierungs- und Härtungsflüssigkeiten hindurchgegangen ist, hat sich das in einem gewissen flüssigen Zustande befindliche Protoplasma, das auf Fig. 1, Taf. I als glänzende teils kuglige teils mehr spiessförmige Gebilde in Erscheinung getreten war, zusammengezogen und ist so von den noch erhaltenen, nicht erweichten Bündeln der Grundsubstanz zurückgewichen. Auf diese einfache und zwanglose Weise erklären sich die sonst allgemein vorausgesezten Spalten im Korneagewebe. Ich erwähne noch einmal: Sie sind am frischen Präparate nicht zu finden, stellen also am gefärbten ein Schrumpfungsprodukt dar. In den eben schon genannten Zellreihen haben wir nun im fixierten Präparate die noch etwas weiter entwickelten glänzenden Spiesse von Fig. 1, Taf. I, wieder vor uns. Grösstenteils hängen die Zellen noch mit einander zusammen. Bei *b* sieht man, wie sich die einzelnen Zellen eben von einander lösen. Bei *a* erkennt man bereits einzelne Zellen. Bei *c* ist eine Mitose gezeichnet. Zweifellos hatte also v. Recklinghausen recht, wenn er durch Zellulation und Nukleation die im Gewebe der Kornea entstandenen Zellen sich vermehren lassen wollte. Nur ist hiermit das mikroskopische Bild noch nicht erschöpft. So findet man bei *d* am Rande eines Unterbündels der Grundsubstanz ganz zarte, etwas dunkler als die homogene Grundsubstanz erscheinende Anschwellungen. Sie stellen ebenfalls eine protoplasmatische Erweichung dar in der gleichen Art, wie ich sie vorher an den Hauptbündeln beschrieben habe. Im ruhenden Gewebe sind diese Gebilde nicht vorhanden. Sie treten erst in den Kulturen bei guter Ernährung oder bei Entzündungen im lebenden Körper bei der dann herrschenden stärkeren Saftströmung hervor. Bei *e* erkennt man in diesen zarten Anschwellungen schon deutlich eine Körnelung, es tritt hier ihr protoplasmatischer Charakter schon deutlicher hervor. Bei *f* ist es schon durch Differenzierung von Protoplasma und Chromatin zur Bildung eines kleinen Kernes in diesen Anschwellungen gekommen. Wir stellen uns vor, dass das Chromatin hier ursprünglich noch in feinster, vielleicht molekularer Verteilung vorhanden war, und dass es ebenfalls infolge der besseren Ernährung bzw. der stärkeren Saftströmung eine Anreicherung erfahren hat. Bei *g* ein noch etwas weiter vorgeschrittenes Stadium dieser Anschwellung. Auf diese „erwachenden Kerne“ zuerst aufmerksam gemacht zu haben, jedenfalls ihre Bedeutung zuerst festgestellt zu haben, ist das grosse und unbestreitbare Verdienst Grawitz'. In seinem Atlas der pathologischen Gewebelehre (Berlin 1893. Richard Schoetz) bringt er auf Tafel IX auf drei Platten hiervon sehr instruktive Abbildungen. Wenn nach Unna's Ansicht (Dermatol. Wochenschr. 1916, Nr. 47) diese schmalen, zarten Gebilde jedem Histopathologen bekannt sind, so ist es mir ganz unerklärlich, wie man sich über deren Herkunft





und weitere Schicksale so gar keine Rechenschaft geben und ihnen absolut keine Bedeutung beilegen konnte. Durch einfaches Uebersehen oder Vernachlässigen bringt man doch diese Gebilde nicht aus der Welt.

Ueberall an den Grenzen der Unterbündel kommen dann solche Anschwellungen zum Vorschein, in denen es zuerst zur Kern- und weiter zur Zellenbildung kommt. Auf diese Weise ist erklärlich, dass aus dem ursprünglich zellarmen, fast zellenlosen Gewebe der Kornea sich ausserordentlich zahlreiche Zellen entwickeln können. Die Kerne der auf Fig. 2, Taf. I, dargestellten Zellen zeigen nun ganz verschiedenes Aussehen. Man findet runde tief dunkel gefärbte, dann hellere mit deutlicher Membran und Kernkörperchen, weiter gelappte, U-förmig gekrümmte und über die Kante gebogene. Ich kann auch an dieser Stelle nur wiederholen, dass wir bei reichlichem Nachfüttern der Kulturen die verschiedensten Zellformen mit den mannigfachsten Kernformen erzielen konnten. Man kann in den Entzündungen der Kornea im lebenden Körper uns keine Zellformen zeigen, die wir nicht auch im Kulturpräparate ohne die Möglichkeit einer Einwanderung von Leukozyten hätten erzielen können. Da es also eine Einwanderung von Zellen in die Kornea nicht gibt, da weiter Zellen in der Kornea selbst nicht wandern, da es uns jetzt schliesslich einwandsfrei gelungen ist, sämtliche bei der Keratitis vorkommenden Zellformen vom Korneagewebe selbst abzuleiten, so stehe ich nicht an, die von Brückner und Lippmann im Falle 40 r gefundene kleinzellige Infiltration als aus dem Gewebe selbst entstanden anzusehen. Wer nicht voreingenommen meinen Darlegungen gefolgt ist, wird zugeben, dass sich so ohne Zwang die Ansammlungen von runden Zellen der verschiedensten Art bei der Keratitis erklären lassen. Man braucht nicht mehr seine Zuflucht zu der niemals beweisbaren Immigrationstheorie zu nehmen. Dass Leukozyten die Gefässwände durchwandern können, wird niemand bestreiten wollen. Aber wer sah denn je einen Leukozyten nach seinem Durchtritt durch die Gefässwand nach dem Entzündungsherde im Gewebe hin wandern? Die Auswanderung allein beweist noch garnichts. Man muss nach meiner Ansicht bei objektiver Bewertung aller meiner vorgebrachten Argumente dahin kommen, jede andere Deutung als gezwungen und unmöglich abzulehnen.

Wenn wir nachweisen konnten, dass ein Wandern von Zellen in die Hornhaut hinein und in ihr nicht statt hat, so will ich jedoch der Vollständigkeit halber über wandernde Zellformen berichten, die wir bei unsern Kulturversuchen zu Gesicht bekamen. Wenn wir reichlich nachfütterten und die Kulturen möglichst 5—6 Tage im Brutschrank stehen liessen, so konnten wir an einzelnen Präparaten feststellen, wie aus der protoplasmatisch erweichten Hornhaut am Rande Zellen in das umgebende Plasma einwanderten. (Man vergleiche hierüber auch: Grawitz, Hannemann und Schlaefke, Auswanderung der Cohnheim'schen Entzündungsspiesse aus der Kornea. Greifswald 1914. Hans Adler.) Zur Erleichterung des Verständnisses bringe ich auf Fig. 3, Taf. I, eine Zeichnung von einem entsprechenden Präparate. Links und rechts ist je ein breiter Streifen von wenig verändertem Korneagewebe gezeichnet. Man erkennt allerdings deutlich, besonders rechts, eine Zellenvermehrung



gegenüber ruhendem Korneagewebe. Es finden sich hier runde und spindelige Zellen, die teilweise durch Anastomosen mit einander in Verbindung stehen, Zellformen, die in der Kornea normaler Weise nicht gefunden werden. Die Grundsubstanz erscheint hier noch fast homogen, von einer Zerklüftung in Unterbündel ist wenig zu sehen. Im oberen Teile des mittleren Abschnittes haben wir ebenfalls Korneagewebe vor uns, welches jedoch ganz anders als an den Seiten aussieht. Man findet hier eine ausgesprochen fibrilläre Struktur der Grundsubstanz, in der ziemlich reichlich, in der Hauptsache spindelige, zum Teil anastomosierende Zellen bzw. Kerne vorhanden sind. Es hat hier, wie ich es nennen möchte, eine Umprägung der Grundsubstanz aus dem mehr homogenen in den fibrillären Zustand stattgefunden, d. h. also, die ursprünglich homogenen breiten Bündel der Hornhaut sind in immer schmalere Unterbündel zerklüftet worden. Und überall an den Grenzen dieser feinsten Unterbündel oder Fibrillen kommt es nun zur protoplasmatischen Anschwellung und weiter zur Kern- und Zellenbildung. Im unteren Teile des mittleren Abschnittes ist Plasma dargestellt, in dem sich mehrere Zellen finden von derselben Beschaffenheit, wie sie oben in der Mitte und seitwärts an den Rändern zu finden sind. An diesen Stellen ist die Grundsubstanz so weit erweicht, dass die Zellen frei werden und in das umgebende Plasma hineinwandern können. Besonders an den seitlichen Abschnitten ist an den Rändern das allmähliche Freiwerden von Zellen und Uebertreten in das Plasma sehr deutlich zur Darstellung gekommen.

In unserer eben zitierten Arbeit haben wir die Auswanderung dieser spindeligen und spiessförmigen Zellen und Zellkomplexe besonders auch daraufhin beschrieben, um nachzuweisen, dass es sich hierbei nicht um präformierte Spalten des Gewebes handele, die mit Leukozyten vollgestopft seien, wie Cohnheim es behauptet hatte, sondern dass es sich tatsächlich um Zellen bzw. Zellkomplexe handele, welche durch protoplasmatische Erweichung des Gewebes zu stande kommen. Denn Spalten können natürlich nicht auswandern, wohl aber die noch im Zusammenhange stehenden Zellen, die als solche spiessförmiges Aussehen haben.

Vergegenwärtigt man sich nun einmal die Vorstellung, mit der naturgemäss jeder Bearbeiter der Keratitisfrage beginnt, dass in der Hornhaut die grossen platten vergoldbaren Hornhautzellen mit ungemein chromatinarmem Kerne durch dicke homogene Fibrillenbündel getrennt liegen, und wie man nun aus diesem Normalbilde die in Fig. 3, Taf. I, tatsächlich vorliegenden fremdartigen Formen erklären soll, so muss man notwendig zu dem Eingeständnisse kommen, dass die bisher gültigen Gesetze der Histologie zur Lösung dieser Aufgabe nicht ausreichen. Es ist mir daher vollkommen verständlich, dass diejenigen Beobachter, die ähnliche anastomosierende oder spindelige Zellen im Korneagewebe angetroffen haben unter Bedingungen, bei denen (z. B. nach mehrtägigem Verweilen getrockneter Kornea in der Bauchhöhle eines lebenden Kaninchens) eine Einwanderung fremder Fibroblasten im Bereiche der Möglichkeit lag, die Ueberzeugung gewonnen haben, dass diese Möglichkeit die einzig zutreffende Erklärung sein müsse. Ebenso begreife ich vollkommen, dass nach Härtung der Kornea die in den Spalten auf-





getretenen in Fig. 2 und 3, Taf. I, dargestellten runden oder länglichen Formen, falls sie in einer getrockneten Schweinehornhaut nach Transplantation in die Kaninchenbauchhöhle gefunden wurden, zu der Deutung geführt haben, dass die Bilder vollkommen denen der Keratitis gleichartig seien. Das ist objektiv und subjektiv richtig. Irrtümlich ist aber die vorgefasste Meinung, dass deshalb die Formen auf Fig. 2, Taf. I, der Cohnheim'schen Deutung recht geben müssten, nach der es sich um reihenweise aufmarschierende Leukozyten handelte.

Es ist Grawitz bisher nie gelungen, seine Gegner davon zu überzeugen, dass sowohl die anastomosierenden als auch die Reihen runder Zellen auf einer Reaktion des lebenden Hornhautgewebes beruhten. Man hat ihm entgegengehalten, dass die entzündeten Hornhäute solche anastomosierenden, spindeligen oder runden Zellformen enthielten, wie sie dem normalen Baue der vergoldbaren Hornhautkörperchen und ihrer homogenen Grundsubstanz vollkommen fremdartig seien. Ein Modus, wie sie aus der normalen Struktur hervorgehen könnten, war nicht bekannt. Folglich erschien der Beweis durchaus logisch, dass die normalen Horhautzellen tot seien, da man an ihnen keine Kern- und Zellvermehrung nach dem bekannten Schema nachweisen konnte, und dass zwischen sie von aussen her fremde Zellen eingewandert seien. Die Möglichkeit der Einwanderung schien bewiesen mit dem tatsächlichen Vorhandensein der spindeligen oder runden Zellen in einem Gewebe, das diese normaler Weise nicht enthält. Da wir nun aber in Fig. 1—3, Taf. I, keine transplantierten Hornhäute vor uns haben, sondern gezwungen sind, die Frage zu beantworten, nach welchen Gesetzen im Plasmatropfen die vorliegenden Umprägungen stattgefunden haben, so lautet unsere Antwort, dass nur die Umwandlung dickerer und dünnerer, auf Fig. 3, Taf. I, vielfach allerfeinster Fibrillenbündel in Protoplasma mit darauf folgender Kerndifferenzierung die vorliegenden Formen zwanglos und lückenlos erklärt[1]).

Die Herren Brückner und Lippmann werden mir verzeihen, dass ich ihren Hinweis auf die Arbeiten von Grawitz dazu benutzt habe, um auf den unvereinbaren Gegensatz hinzuweisen, der zwischen ihrer Deutung vom Einwandern hämatogener Zellen in die Kornea und den Ideen des zelligen Abbaues der Grundsubstanz klafft. Ihr Verdienst um den Nachweis des Hypopyons bei aleukozytären Tieren erfährt hierdurch keine Minderung.

1) P. Grawitz, Die Lösung der Keratitisfrage unter Anwendung der Plasmakultur. Nova Acta der Leop. Carol. Akademie der Naturforscher. Vol. 104. Halle 1919.



IV.

Aus dem pharmakologischen Institut Bern (Direktor: Prof. Dr. Bürgi) und dem pharmakophysiologischen Institut „Ciba“, Basel.

# Ueber Secalopan, ein neues Vollpräparat, aus Secale cornutum.

Von

Priv.-Doz. Dr. med. **Fr. Uhlmann** und cand. med. **V. Mirmelstein.**

(Mit 18 Abbildungen im Text.)

Obwohl man nicht behaupten kann, dass auf dem Gebiete der Extraktchemie, welche sich zur Aufgabe machte, aus den gebräuchlichen Drogen vollwertige, von Ballast freie und injektible Extrakte herzustellen, wenig geleistet worden sei, so muss man doch andererseits zugeben, dass nur einzelne wenige wirklich in den Arzneischatz des praktischen Arztes eingedrungen sind. Dies hat vielleicht gerade darin seinen Grund, dass solche Präparate besonders in den letzten Jahren und namentlich während des Krieges wie Pilze aus der Erde geschossen sind. Es ist wohl auch der Technik nur selten gelungen, wirklich ein der Droge an Wirksamkeit überlegenes Mittel auf diese Weise zu gewinnen; so gut sie sein mögen, so macht man doch meist die Beobachtung, dass irgend eine Komponente der Drogenwirkung verloren gegangen ist. Es zeigte sich vor allem, dass es nicht genügt, etwa die bekannten Alkaloide, Glukoside usw. aus der Droge zu isolieren und wieder in einem bestimmten Verhältnis zu mischen, sondern es wurde immer wahrscheinlicher, dass gewisse wenig oder unwirksame „Nebenalkaloide“ und „Ballastsubstanzen“ doch nicht so ganz gleichgültig sind. Wenn sie auch einzeln angewendet keinerlei pharmakologische Wirkung zeigten, so wurde es doch besonders nach dem Potenzierungsgesetz von Bürgi[1]) begreiflich, dass unterschwellige Dosen verschiedener, chemisch nicht verwandter Substanzen in ihrer Kombination einen pharmakologischen Effekt haben konnten.

Nach dieser Erkenntnis war es naheliegend daran zu gehen, auch von diesen „Nebensubstanzen“ und sogenannten „Ballaststoffen“ alles aus der Droge herüber zu nehmen, was sich in Lösung bringen liess und von dem das Experiment feststellen konnte, dass sie in Kombination einen Vorteil brachten.

Auf dieser Basis ist nach den Angaben der Herstellerin (Gesellschaft für chemische Industrie in Basel) auch das vorliegende Sekalepräparat aufgebaut. Es stellt den Versuch dar, durch ein neues rationelles Extraktionsverfahren ein wirkliches Vollpräparat des Secale cor-

1) Med. Klinik. 1914. Nr. 14 u. 15.



nutum zu erhalten. Dass dies im Bereiche der Möglichkeit liegt, geht schon daraus hervor, dass fast alle bestehenden Präparate in einem auffallenden Missverhältnis stehen zum Wirkungswert der Droge; was unzweifelhaft darauf hinweist, dass es nicht gelungen war, die wirksamen Substanzen in ihrer Totalität zu extrahieren. Es war also unsere Aufgabe zu bestimmen, ob es der Herstellerin gelungen war, durch ihr Verfahren aus der gleichen Drogenmenge wesentlich mehr wirksame Substanz herauszubekommen, als dies bei Präparaten anderer Firmen der Fall war und zweitens darum, das neue Präparat pharmakologisch nach jeder Richtung hin abzuklären, sowohl für sich allein, als im Vergleich mit anderen ähnlichen Präparaten, die sich bereits im Handel befinden.

Im Laufe der Zeit hat sich eine grosse Literatur über Secale cornutum und seine Ersatzpräparate angehäuft. Die Methoden zur Prüfung haben oft gewechselt und es herrschen mannigfache Widersprüche und Unklarheiten. Es liegt nicht im Sinne dieser Arbeit, hier eine Uebersicht und Kritik einzelner Methoden zu geben, sondern wir verweisen auf die treffliche und erschöpfende Arbeit von Kehrer[1]) der alle früheren Arbeiten resümierend kritisiert und gleichzeitig selbst eine Ueberprüfung der verschiedensten bekannten Secalepräparate vornimmt. Im Verlaufe unserer Abhandlung werden wir noch oft Gelegenheit haben, auf die obige Arbeit zurückzukommen. Erwähnen möchten wir noch die viel ältere Arbeit von Zweifel[2]), welcher besonders die ältere Literatur sichtet und die Methoden kritisiert.

## Die Wahl der Methode.

Die Prüfung der Secalepräparate ist deshalb keine so einfache Sache, weil sich die hierzu verwendeten Methoden immer wieder bei genauer Prüfung als unzuverlässig erwiesen haben. Im Prinzip gibt es drei Hauptmethoden zur Feststellung der Wirksamkeit solcher Präparate, nämlich:

1. Beobachtung der gefässverengenden, bzw. nekrotisierenden Wirkung.
2. Prüfung an überlebenden Organen mit glatter Muskulatur.
3. Prüfung am lebenden Tier.

Die erste Gruppe der Methoden ist fast ganz verlassen worden und wohl auch mit Recht, denn die Prüfung an den Gefässen kann uns absolut kein Bild geben über die Wirksamkeit eines Secalepräparates auf den Uterus, worauf es uns doch in erster Linie ankommt. Erstens lassen sich bei Versuchen am lebenden Tier zentrale Reize auf die Gefässnerven nie einwandfrei ausschalten, was die alten Methoden am Frosch oder am Kaninchenohr in situ ohne weiteres ausschliessen und ebensowenig ist die Gangrän des Hahnenkamms zu einer Standardisierung zu gebrauchen, weil die Tiere offenbar sehr verschieden empfindlich sind und jeder Versuch ein Tier kostet, was schon nach dieser Seite hin die Methode wenig rationell erscheinen lässt. Ausserdem geht die Wirkung auf die Gefässe

1) a) Arch. f. Gyn. 1908. Bd. 84. S. 610. — b) Ebenda. 1907. Bd. 81. S. 160. — c) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1908. Bd. 88. S. 366.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1875. Bd. 4. S. 387.



durchaus nicht bei allen Präparaten parallel mit der Wirkung auf den Uterus Wir sind der Meinung, dass, wenn man die gefässverengernde Wirkung aus toxikologischen Gründen bestimmen muss, man mit weit grösserem Vorteil isolierte Gefässpräparate verwendet, wie sie in neuester Zeit mehrfach ausgearbeitet und erprobt wurden und worüber wir in einem späteren Kapitel berichten werden.

In neuerer Zeit haben sich die Versuche an isolierten überlebenden Organen eine allgemeine Beliebtheit erworben, doch scheint man auch hier mehrfach über das Ziel hinausgeschossen zu sein. So einfach die Methode auf den ersten Blick erscheint und so klare und übersichtliche Resultate sie zu geben scheint, so kompliziert ist die Handhabung derselben, wenn man kritisch beobachtet und die Ergebnisse nach allen Richtungen hin zu bestätigen sucht. Wir sind überzeugt, dass eine ganze Reihe von Arbeiten, welche mit dieser Methode ausgeführt wurden, zu ungenauen oder zu direkt falschen Resultaten geführt haben; die Gründe für diese Behauptung werden wir später bei der genaueren Besprechung dieser Methoden noch eingehender erörtern. Wir halten die Versuche an überlebenden Organen unter einigen Reserven für sehr wertvoll, glauben aber nicht, dass sie eine exakte Standardisierung gestatten für die Wirksamkeit eines Präparates in vivo. Gerade bei so kompliziert zusammengesetzten Substanzen wie sie die Secalepräparate darstellen, wissen wir noch sehr wenig darüber, was im Körper, d. h. in der Blutbahn, mit den einzelnen Bestandteilen geschieht, ob sie nicht eventuell bereits vernichtet werden, bevor sie an Ort und Stelle gelangt sind, wo sie wirken sollten, und ebensowenig geben uns die Resultate am überlebenden Organ Aufschluss über die am lebenden Körper notwendigen Dosen. Aus diesen Gründen halten wir die Ergebnisse am Organ in situ als das Massgebendste bei der Prüfung und alle andern Methoden können uns nur als Wegleitung oder als Hilfsmittel dienen.

Aus dieser Betrachtungsweise heraus hat sich nachstehende Reihenfolge unserer Versuche herausgebildet. Wir möchten hier gleich eingangs bemerken, dass die ersten orientierenden Versuche mit diesem Präparat im Pharmakologischen Institut der Universität Bern (Dir. Prof. Dr. E. Bürgi) ausgeführt wurden, wo der eine von uns (Uhlmann) Gelegenheit hatte, die Trendelenburg'sche Methode am Uterus in situ praktisch auszuprobieren und in ihrer Apparatur zu verbessern.

### 1. Versuche am Uterus in situ.

Es ist das grosse Verdienst Kehrer's[1]) zum ersten Male die Uterusbewegungen am lebenden Tiere sich registrieren zu lassen. Er ging so vor, dass er kleinere Katzen benutzte, dieselben betäubte, bis an den Kopf in ein Wasserbad aus Ringerlösung brachte, dann das Abdomen eröffnete und die Spitze eines Uterushornes mit einer Serre-fine fasste. Die Registrierung erfolgte dann wie bei der Methode nach Magnus. P. Trendelenburg[2]) hat dann zuerst für den Darm in situ eine Methode er-

1) Arch. f. Gyn. Bd. 81. S. 198.

2) Arch. f. Gyn. Bd. 84. S. 638.



funden, die es gestattet, unter normalen physiologischen Verhältnissen die Wirkung von Präparaten am lebenden Tier und bei natürlicher Verabreichungsart zu studieren. Führner[1]) hat die gleiche Methode auch für den Uterus ausgearbeitet. Das Prinzip der Methode von Trendelenburg besteht darin, dass in die Bauchwand eines Tieres ein Metallring mit hermetisch eingesetztem Glaskamin eingenäht wird. Eine Schlinge eines Uterushorns wird unten fixiert und die Bewegungen registriert.

Wir verwendeten im Prinzip dieselbe Methode nur mit einigen uns gut scheinenden Verbesserungen. Grössere weibliche Kaninchen im Gewicht von 2,5—4 kg wurden mit Urethan 1,0 pro Kilogramm narkotisiert, dann wurde das Tier auf ein gewöhnliches Kaninchenbrett in Rückenlage fixiert, die Bauchgegend möglichst gut geschoren und das Abdomen in der Mittellinie etwa 2 cm über der Symphyse beginnend in einer Ausdehnung von etwa 3 cm eröffnet. Die vordrängenden Därme werden, wenn nötig, durch Einlegen von Tupfern temporär zurückgedrängt, dann wird der Uterus aufgesucht. Mit einer chirurgischen Nadel wird zuerst etwa 1 cm vom Ansatz des Uterushornes an der Vagina das Horn umgestochen und unter mässig starker Ligatur an dieser Stelle ein etwa 20 cm langer erster Faden fixiert; ein zweiter gleichlanger Faden wird etwa 2 cm lateralwärts in gleicher Weise angelegt, ohne die Gefässe des Lig. latum zu verletzen. Zum Schluss wird ein dritter etwas längerer Faden genau in der Mitte des so abgegrenzten Hornstückes angelegt. Um die Wundränder wird mittels eines langen starken Fadens eine Tabaksbeutelnaht vorbereitet, d. h. durchstochen ohne Zusammenzug. Ein eigens konstruierter Metallring (s. Abb. 1) wird in die Wunde eingesetzt, die drei Fäden durch den Ring durchgeführt. Während ein Assistent den Ring in der richtigen Lage hält, zieht man die Beutelnaht straff zu, so dass dieselbe in der Rinne des Ringes wasserdicht schliesst, durch mehrmaliges Umschlingen des Fadens wird der Verschluss gesichert. Es folgt dann die Hauptnaht beiderseits des Ringes, so dass die Wunde überall gedeckt ist. Nun wird der mittlere Faden durch das Glasrohr durchgeführt, während die beiden äusseren so weit angezogen werden, dass die Fixationspunkte am Uterushorn einander gegenüberliegend gerade unterhalb des oberen Randes des Ringes zu liegen kommen und so gehalten werden, während das Glasrohr vorsichtig in den Ring geschoben wird. Ist dies richtig gelungen, so ist nun die Schlinge des Uterus mit seinen Fixationspunkten direkt unter dem Glasrand festgelegt und kann mittels des mittleren Fadens bei leichter Anspannung in den Glaskamin hineingezogen werden. Auf die richtige Ausführung dieses Aktes kommt es sehr viel an. Nun wird durch das Glasrohr etwa 100 ccm Tyrodelösung von Körpertemperatur eingegossen, bis das konstante Niveau über der ausgestreckten Uterusschlinge zu stehen kommt. Darauf wird das Glasrohr an seinem oberen Ende an den am Kaninchenbrett fixierbaren Stativ festgemacht (s. Abb. 2) und der Aufhängefaden an dem ebenfalls am Stativ sitzenden Schreibhebel befestigt. Das Stativ hat erstens den

1) Zeitschr. f. Biol. 1913. Bd. 61. S. 67.



Zweck, die Glasröhre und damit das Versuchsobjekt absolut stabil zu erhalten und jeden Einfluss allfälliger willkürlicher Bewegungen des Tieres auf die Schreibvorrichtung sicher auszuschalten. Bei dieser

Abbildung 1a.

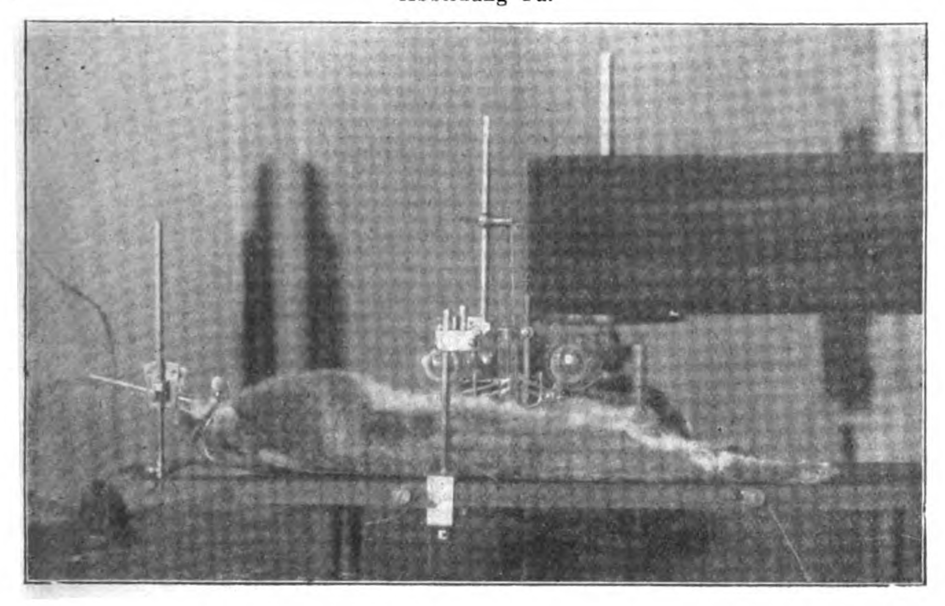
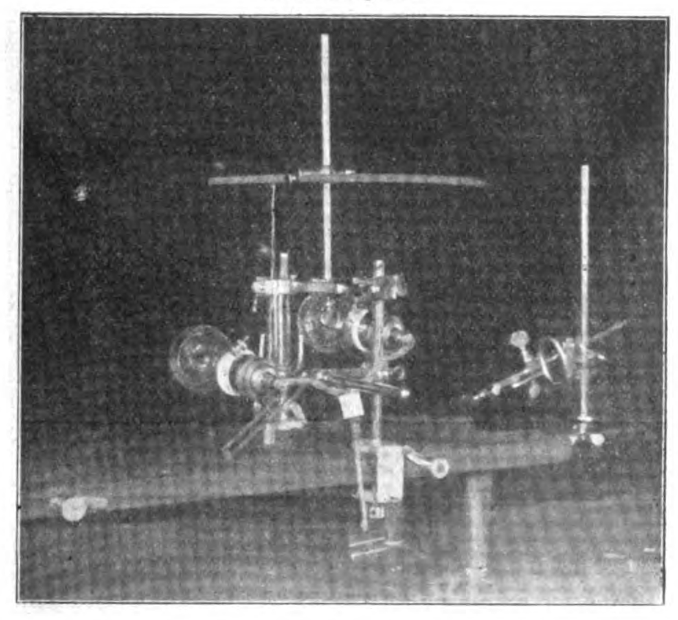


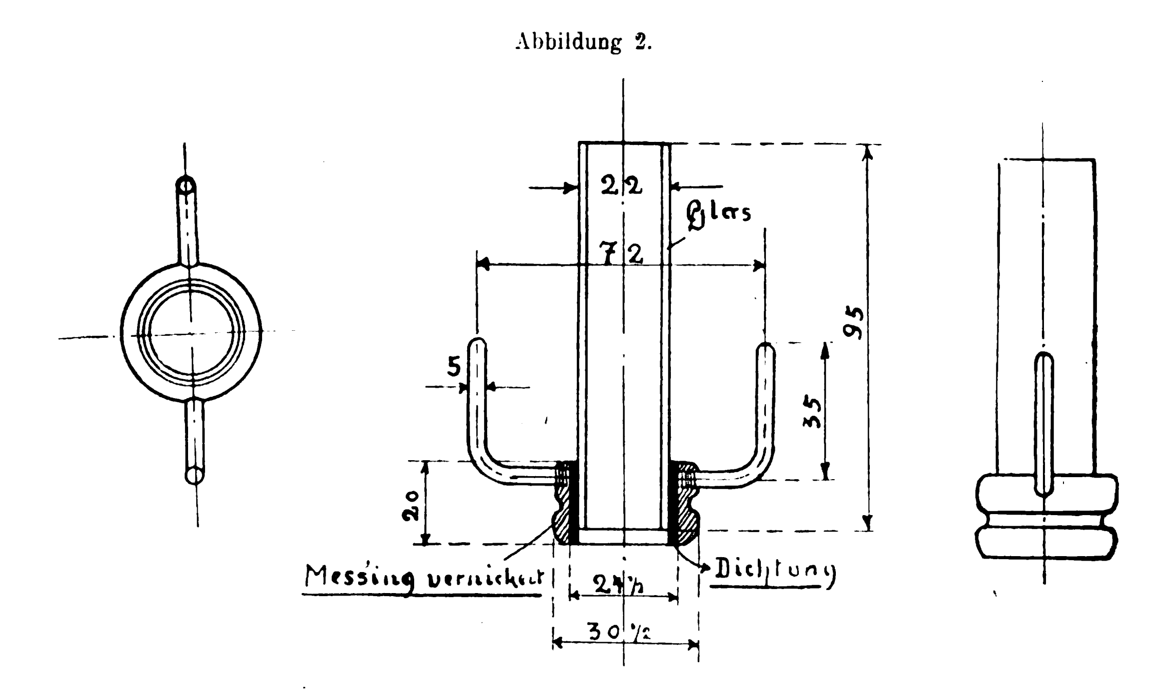
Abbildung 1b.



Vorrichtung findet die Registration selbst bei konvulsiven Krämpfen keine Störung. Das Tier kann jederzeit samt der stabilen Apparatur leicht disloziert werden und dasselbe z. B. bequem an ein Kymographion angelegt werden.

Um schliesslich das Tier vor Abkühlung zu schützen, sind am Apparat noch Kohlenfädenglühlampen angebracht, welche in beliebigem Abstand vom Tier fixiert werden können, um so die Temperatur konstant zu erhalten. Bei sehr schlaffem Abdomen würde oft zu viel Wasser benötigt, um das verlangte Niveau zu erreichen, und es empfiehlt sich dann, den Kaninchenleib leicht mit einem Tuch zu umgürten. Nachdem die Vorrichtung an eine Kymographiontrommel resp. Schleife angelegt, der Schreibhebel eventuell so belastet ist, dass die normalen spontanen Kontraktionen des Uterushornes keine oder nur minimale Kurvenerhebungen bewirken, kann mit den Versuchen begonnen werden. Es ist praktisch, zu diesen Versuchen eine sehr langsame Trommelbewegung zu haben, damit die Kurven gedrängt und übersichtlich werden, auch verwendet

Abbildung 2.




man mit Vorteil eine Schleife statt einer einfachen Trommel, damit die Versuchsserie nicht unterbrochen zu werden braucht. Da bei diesen Experimenten das Medikament mehrfach hintereinander intravenös verabfolgt wird, so empfiehlt es sich von Anfang an in eine Vena jugularis eine Kanüle mit Hahn einzubinden, in dessen Oeffnung gerade der Ansatz einer Rekordspritze passt.

Betreffs Auswahl der Tiere hat sich durch die Erfahrung gezeigt, dass die jungen Kaninchen oder Katzen am besten und gleichmässigsten reagieren, die bereits einmal vor nicht zu langer Zeit geworfen haben, deren Uterusmuskulatur noch kräftig ist. In diesem Falle sind die spontanen Pendelbewegungen gering, die Empfindlichkeit auf Secalepräparate aber gross. Virginelle oder gravide Uteri haben sich uns nicht bewährt.

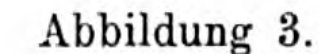


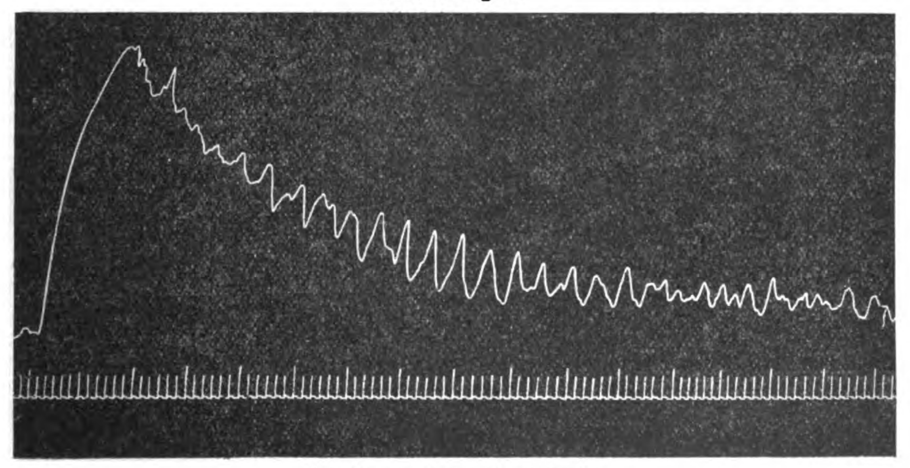
## Ausführung der Versuche.

Nachdem die Versuchsanordnung wie oben beschrieben fertiggestellt ist, wird nun von dem als Testobjekt aufgestellten Präparat die opportune Dose langsam in die Vene eingespritzt. Zu rasches Einlaufenlassen kann Exitus durch Atemstillstand verursachen. Schon sehr rasch nach Beginn der Injektion beginnt der Uterus sich zu kontrahieren und er registriert eine erste grössere Kurve; in gewissen Zwischenräumen treten dann noch mehrere Kontraktionen ein, die an Höhe abnehmen und schliesslich im Verlaufe von etwa 20—30 Minuten gänzlich ausbleiben, so dass man annehmen kann, dass nach dieser Zeit die Wirkung vorbei ist. Man kann also, um eine Summation auszuschliessen, nur alle $^1/_2$ Stunden neue Dosen injizieren. Die Tiere vertragen aber bis zu 20 Injektionen nacheinander um schliesslich an Atemlähmung zu Grunde zu gehen.

In einer grossen Anzahl von mehr als hundert Einzelversuchen wurde in erster Linie die absolute Ueberlegenheit des Secalopan gegenüber andern Aufarbeitungen des Secale cornutum sichergestellt.

Nachdem dies geschehen, war für uns die weitere Frage von grosser Bedeutung, nämlich: wie verhält sich die Wirkung des Secalopans zu derjenigen ähnlicher im Handel befindlicher Secalepräparate? Leider war es uns unmöglich, alle existierenden Präparate zu erhalten und noch weniger möglich, alle uns zur Verfügung stehenden einlässlich mit dieser Methode zu vergleichen und mussten wir uns auf einige der bekanntesten und wichtigsten beschränken, da wir die übrigen mit anderen Methoden weiter zu vergleichen suchten. Wir fügen hier einige Kurvenbilder bei, welche vor allem Vergleiche zwischen den obererwähnten Präparaten gestatten.


Abbildung 3.



Secalopan 1 ccm intravenös.

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit der einzelnen Präparate und deren Vergleich untereinander gingen wir äusserst vorsichtig vor. Aus jeder Versuchsreihe wurde die Reihenfolge der Wirksamkeit festgestellt und schliesslich alle Versuchsreihen zusammengestellt und nochmals unter sich verglichen. Wir verfügen über mehr als 30 Versuchsreihen mit

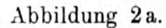
etwa 400 Einzelversuchen. Es zeigte sich einmal, dass einzelne Präparate durch ihre Wirksamkeit oder auch relative Unwirksamkeit sofort aus der Reihe traten.

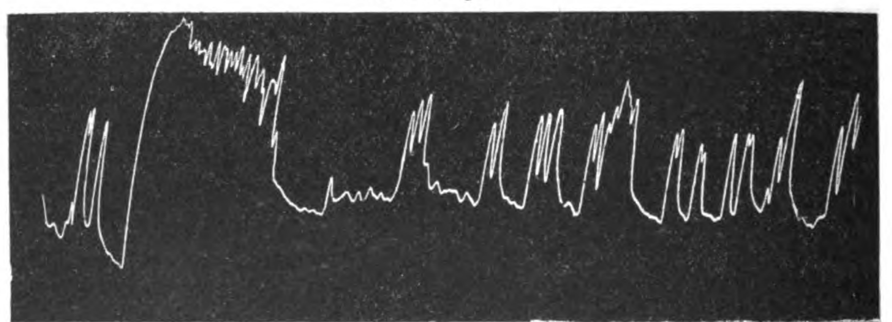
Das Secalopan (1 : 1) erwies sich in allen Versuchen als weitaus das wirksamste, dann folgte Secacornin. Nun kommt aber eine Gruppe, die ziemlich gleiche Wirksamkeit aufweist und dem Secacornin wenig nachsteht. Schwach wirksam waren Secalan Golaz und Ergotine Yvon.

Die nachstehende Zusammenstellung möge dies näher erläutern:

| | | |
|---|---|---|
| 1. | Secalopan . . . . . . . . | sehr stark. |
| 2. | Secacornin . . . . . . . . | stark. |
| 3. | Ergot. Styptica . . . . . . | ziemlich stark. |
| | „ Nienhaus. . . . . . | ungefähr gleich in der Wirkung. |
| | „ Fromme . . . . . . | „ „ „ „ „ |
| | Secacutan Hausmann . . . | „ „ „ „ „ |
| 4. | Secalan Golaz . . . . . . | schwach. |
| 5. | Ergotin Yvon . . . . . . . | „ |

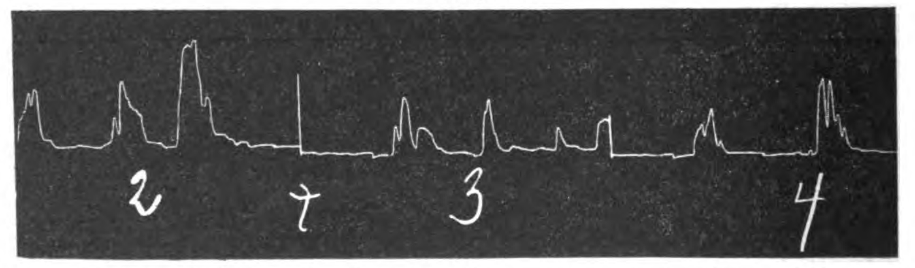
Wir sehen, dass die Untersuchungen am isolierten Uterus und Darm z. T. andere Resultate ergeben. Secalopan ist zwar auch dort dominierend, aber einige andere in den vorliegenden Versuchen wirksame Präparate erwiesen sich dort völlig unwirksam. Wir halten aber die Versuche am lebenden Tier für wesentlich massgebender, so dass sie eher einen Schluss ziehen lassen auf die Wirksamkeit am Menschen, worüber am Ende allerdings nur die klinischen Untersuchungen entscheidend sein können.


Abbildung 2a.

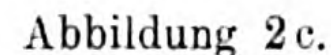


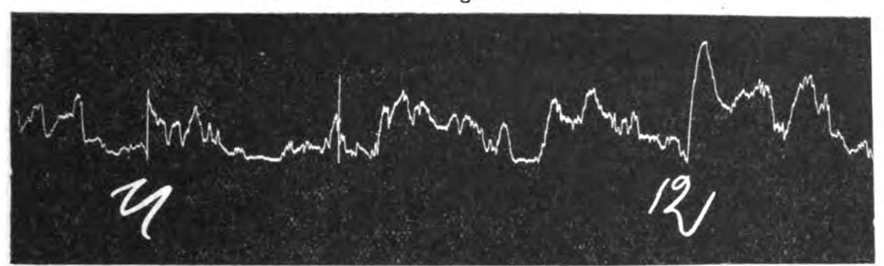
Secalopan 1 ccm intravenös.

Abbildung 2b.



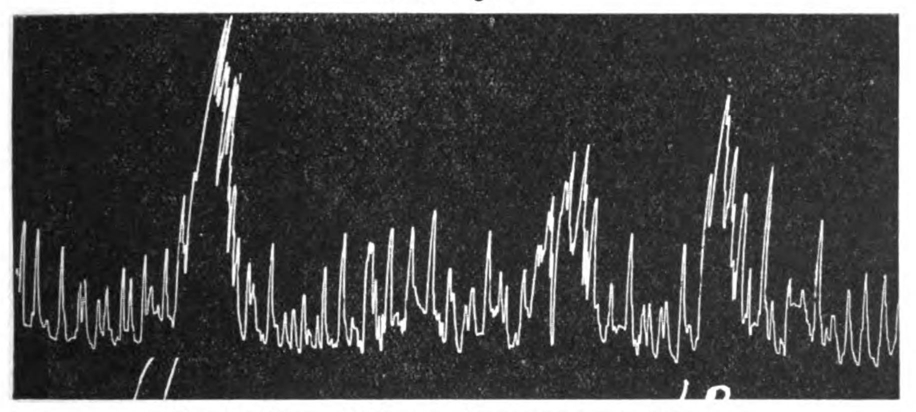

2 = Secalopan 0,5 ccm. 3 = Secacutan 0,5 ccm. 4 = Ergot. Fromme 0,5 ccm.


Abbildung 2c.




11 = Ergot. Nienhaus 0,5 ccm. 12 = Secalopan 0,5 ccm.

Abbildung 2d.



11 = Secalopan 0,25 ccm. 12 = Secacornin 0,5 ccm.

### 2. Versuche am Kaninchendarm in situ.

Die Methode ist genau dieselbe, wie am Uterus in situ, nur dass hier an Stelle des Uterushornes eine Dünndarmschlinge verwendet wird.

Es hat sich in vielfachen Versuchen gezeigt, dass der Darm auch in vivo ähnlich reagiert, wie der Uterus, dazu hat er noch den Vorteil, dass die spontane Darmtätigkeit noch viel regelmässiger ist, so dass sich die Wirkung einer Injektion auch bei minimaler Reaktion deutlich erkennen lässt.

Auffallend ist bei diesen Versuchen, dass im Moment nach der intravenösen Injektion eine rapide, aber kurzdauernde Tonussenkung eintritt, um dann erst einer Steigerung Platz zu machen. Die Kurven bekommen so eine auffallende Aehnlichkeit mit der Blutdruckkure (vgl. Abb. 7a, 7b). Man kann auch bereits mit dem Auge konstatieren, dass der Darm im Moment der Tonussenkung an Volumen zunimmt und sich dunkler färbt, offenbar durch die Erschlaffung der Blutgefässe und dadurch wird rein mechanisch eine Tonusabnahme vorgetäuscht. Die gewonnenen Resultate sind mit denjenigen am Uterus in situ übereinstimmend. Infolge Platzmangels können die Kurven nicht reproduziert werden.

## II. Versuche an isolierten Organen.

### 1. Versuche am überlebenden Uterus.

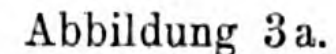
Als Versuchsobjekte benutzten wir mit Vorliebe den Uterus von Kaninchen. Erstens ist derselbe sehr leicht erhältlich und zweitens hat er unseres Erachtens gegenüber dem Uterus von Katzen oder Meerschweinchen bedeutende Vorteile. Kehrer[1]) war nach Magnus[2]) wohl der erste, der mit überlebenden Organen und speziell am isolierten Uterus experimentierte, aber er bediente sich ausschliesslich des Katzenuterus, der nach unseren Erfahrungen eine zu grosse Empfindlichkeit besitzt. Im Uebrigen möchten wir gegen seine Resultate unsere Bedenken äussern, denn wir konnten am selben Präparate feststellen, dass es ausserordentlich unregelmässige aber sehr ausgiebige Pendelbewegungen macht. Besonders bei starken Verdünnungen muss man daher bei der Beurteilung der Wirkung sehr vorsichtig sein, damit nicht durch die spontanen Pendelbewegungen eine Reaktion auf das Medikament vorgetäuscht wird. Nur dann, wenn sofort nach der Zugabe des Präparates zum Tyrodebad eine kräftige Kontraktion eintritt, können wir nach mehrmaliger Wiederholung von einer Wirkung sprechen. Die Wirksamkeit der verschiedenen Secalepräparate wie Ergotin Denzel, Secacornin, Ergotin Bonjean in der enormen Verdünnung von 1 : 2 Millionen, konnten wir nicht bestätigen. Bevor wir auf die obenerwähnte Gefahr aufmerksam wurden, hatten wir allerdings auch Wirkungen bei noch kleineren Dosen, es stellte sich aber heraus, dass es spontane Bewegungen waren, denn wir erhielten dieselbe Reaktion, auch wenn wir nichts gaben. Es ist zugegeben, dass der Katzenuterus im ganzen stark empfindlich ist, aber er eignet sich aus obengenannten Gründen wenig zu quantitativer Einstellung. Aehnlich verhält es sich bei den Uteri überhaupt. Immerhin möchten wir unsere Resultate nicht vorenthalten, die wir an Uteri der Katze, des Kaninchens und des Meerschweinchens erhalten haben. Vorerst aber müssen wir noch einige Bemerkungen zur Methodik selbst anbringen, da uns dies bis jetzt zu wenig berücksichtigt worden zu sein scheint. Viele Autoren scheinen ihre Versuche derart angestellt zu haben, dass sie zum gleichen Bad nach Ablauf der ersten Wirkung eine neue Dose hinzufügten. Dies mag vielleicht hingehen für einige wenige Präparate, die sehr rasch zerstört werden, wie z. B. Adrenalin usw. Die Secalepräparate aber bleiben zum Teil wenigstens längere Zeit wirksam und es erscheint uns als ein absolutes Erfordernis zur quantitativen Beurteilung, dass nach jedem Einzelversuch das Bad unbedingt erneuert wird. Es ist aber noch speziell darauf aufmerksam zu machen, dass die Organe nach einer längeren Serie von Versuchen an Empfindlichkeit deutlich zunehmen, so dass sie schliesslich unbrauchbar werden; es ist deshalb von Zeit zu Zeit mit einem Testpräparat die Empfindlichkeit zu kontrollieren. Dies gilt nach unseren Beobachtungen für alle Organe bei Zusatz von Secalepräparaten. Das Bad betrug 200 ccm Tyrode.

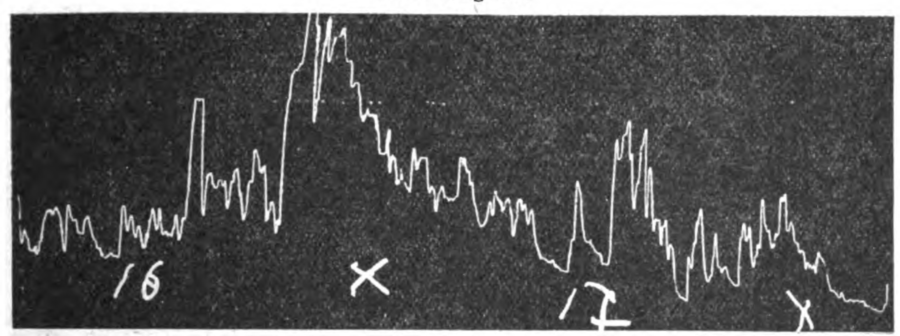
1) Siehe 1a, 1c vorstehend.

2) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 102. S. 123.



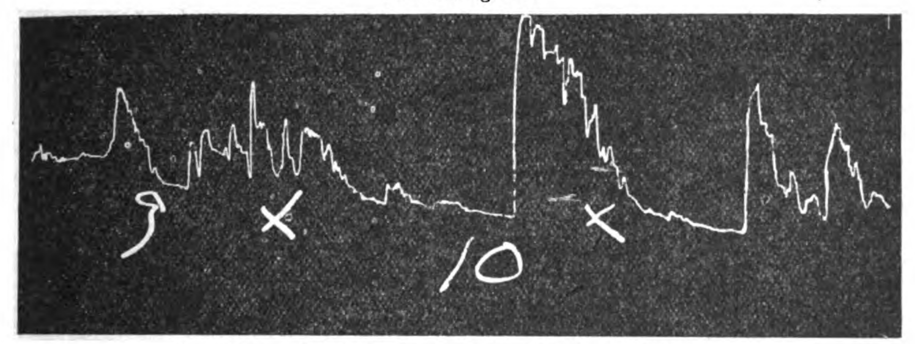
Die Versuche am isolierten Uterus ergaben trotz ihrer Unregelmässigkeit immerhin das Resultat, dass Secalopan bedeutend stärker wirkt, als andere Präparate (vgl. Abb. 3a u. 3b).


Abbildung 3a.



16 = Secalopan 0,025 ccm. 17 = Secacornin 0,025 ccm.

Abbildung 3b.



9 = Secacutan 0,05 ccm. 10 = Secalopan 0,05 ccm.

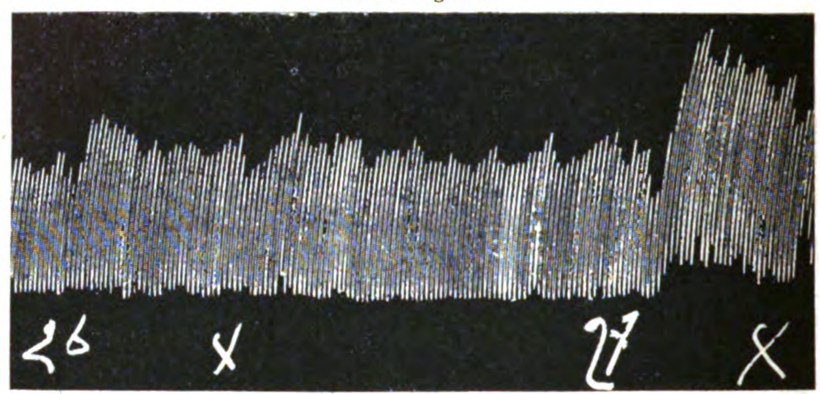
## 2. Versuche am isolierten Darm.

Die Methode blieb sich im Prinzip natürlich dieselbe. Wir verwendeten den Darm von jungen Kaninchen und Meerschweinchen. Es zeigte sich, dass die Tauglichkeit eines Organpräparates wesentlich davon abhängt, ob bei der Entnahme vom Tier die Darmschlinge gequetscht oder gezerrt wird. Wir verwendeten deshalb hierfür besondere Sorgfalt. Scharfe Scheren oder Messer, feine Nadeln zum Befestigen des Haltefadens usw. sind hierzu erforderlich. Der Kaninchendarm macht bei richtiger Temperatur von etwa 38° regelmässige ziemlich ausgiebige Pendelbewegungen, ändert aber seinen Tonus sehr schwer. Der Meerschweinchendarm macht nur kleine, meist ganz unregelmässige Pendelbewegungen, antwortet aber auf minimale Reize mit Tonussteigerung; er liefert ausserordentlich übersichtliche demonstrable Kurven.

Wir haben sowohl mit dem Kaninchen- als auch mit dem Meerschweinchendarm die uns zur Verfügung stehenden Präparate durch eine gewaltige Zahl von Versuchen verglichen und zwar, wie wir später zeigen

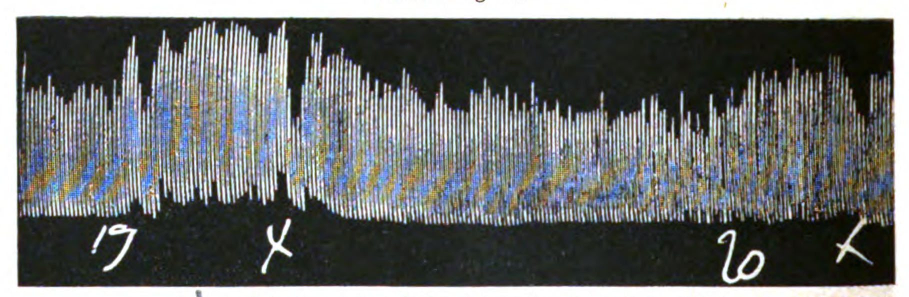
werden, auf zwei verschiedene Arten. Wir lassen zu diesem Zweck vorerst die Resultate am Kaninchendarm folgen (s. Abb. 4a, 4b u. 4c).

Abbildung 4a.



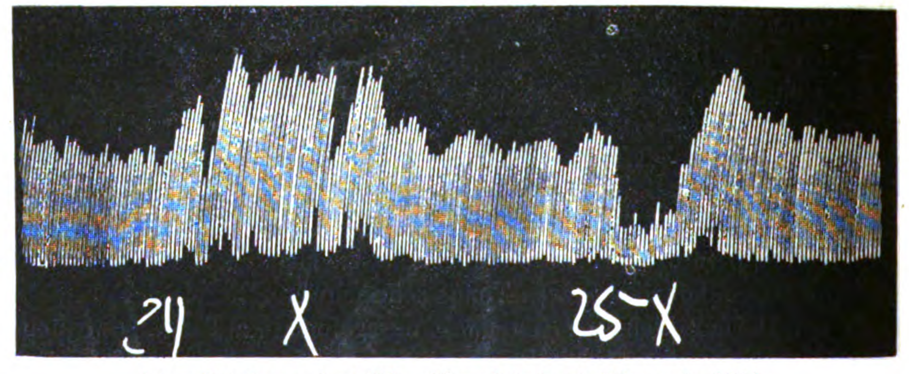

26 = Ergot. styptica 1 : 1000. 27 = Sekalopan 1 : 1000.

Abbildung 4b.




19 = Sekalopan 1 : 500. 20 = Ergot. Petit 1 : 500.

Abbildung 4c.




24 = Sekalopan 1 : 1000. 25 = Sekalysat Bürger 1 : 1000.

Bezüglich ihrer Wirkungsstärke hat sich zunächst folgende Reihenfolge ergeben: Ergotin-Denzel, Secalopan, Ergotine Bonjean, Ergotine Petit, Secacutan, Secacornin.

Bedeutend schwächer als alle oben erwähnten erwiesen sich der Reihe nach: Ergotin Yvon, Ergotin Fromme, Secalan, Ergotin-Nienhaus, Ergotin-Egger; ganz schwach war Ergotine Tanret und Secalysat Bürger. Wir werden diese Unterschiede später noch näher erörtern, denn es ist dabei das Verhältnis des Präparates zur Droge und vor allem auch die angegebene Maximaldose zu berücksichtigen. Auffallend ist, dass trotz eingehendster Prüfung und einer grossen Zahl von Kontrollversuchen bei einzelnen Präparaten keine oder nur minimale Wirksamkeit gefunden wurde. Es würde dies auch erklären, warum einzelne Untersucher mit einzelnen Präparaten absolut negative Resultate hatten. Allerdings müssen wir gleich erwähnen, dass uns im ganzen die Versuche am lebenden Tier unter physiologischen Verhältnissen viel massgebender erscheinen. Nun ist es aber gerade interessant, die Resultate am überlebenden Organ und nach der Trendelenburg'schen Methode zu vergleichen, was wir zum Schlusse tun werden.

## III. Die Titrationsmethode.

Da man zu Vergleichversuchen stets die minimalste wirksame Dosis ausfindig machen muss, so erfordert das für gewöhnlich sehr viel Zeit. Nun hat der eine von uns (Mirmelstein) eine neue Methode vorgeschlagen, die wir dann weiter ausgearbeitet haben und die sich in der Folge als äusserst wertvoll erwiesen hat.

Als Versuchsobjekt verwendeten wir den isolierten Meerschweinchendarm. Zur Hauptsache ist die Methode diejenige von Magnus, wie sie oben erwähnt wurde. Zur Eruierung der Minimaldosen geht man nun so vor, dass man sich von dem zu untersuchenden Präparat verschiedene Verdünnungen herstellt, z. B. 1 : 10, 1 : 100, 1 : 1000, 1 : 10000.

Man nimmt nun mit Vorteil von der 1 pM.-Lösung 5 ccm in eine Pipette und lässt daraus tropfenweis im gleichen Rhythmus so lange von der Flüssigkeit in das Bad tropfen, bis der Assistent, der die Registrierung beobachtet, das Zeichen gibt, dass eine Reaktion sich eingestellt, d. h. begonnen habe. Genügen die 3 ccm der 1 pM.-Lösung nicht, so nimmt man die gleiche Menge der 1 proz. und verfährt wie vorhin, event. muss man zu der 10 proz. oder der puren Substanz herabgehen. Wenn man zum Reaktionseintritt mehr als etwa 2 ccm der betreffenden Lösung bedarf, so muss man zur nächst konzentrierteren Form übergehen um nicht zu grosse Flüssigkeitsmengen dem Bad zusetzen zu müssen. Haben wir auf diese Weise eine Dose gefunden, welche das Objekt zu erregen vermag, so ist nun dieselbe aller Wahrscheinlichkeit nach noch grösser als die Minimaldose, weil wir die Zugabe über eine längere Zeit hinstreckten und auf diese Weise keine völlige Summation der Einzeldosen (Tropfen) erreicht wurde. Wir machen nun die Kontrolle, indem wir eine etwas kleinere Dose auf einmal zusetzen, ist diese wirksam, so geben wir noch eine um ein geringes kleinere Dose, welche dann unwirksam bleiben soll. Bei einiger Uebung gelingt es oft in drei bis vier Versuchen die richtige Dose festzustellen, natürlich werden solche noch mehrmals und an verschiedenen Organpräparaten kontrolliert. Es hat sich aber gezeigt,





dass die Verhältnisse bei gleicher Methodik sich nicht wesentlich ändern. Von Zeit zu Zeit muss das Organ auf seine Empfindlichkeit geprüft werden, durch Zugabe einer bekannten Minimaldose. Wir wiederholen immer wieder, dass zwischen den Versuchen das Bad stets erneuert wurde. Gestützt auf unsere eingehenden Versuche mittels dieser Methode haben wir nachstehende Resultate festgestellt.

| Nummer | Name des Präparates | Verhältnis des Präparats zur Droge | Angegebene Maximaldose | Festgestellte kleinste wirksame Dose auf 100 ccm Bad | Wirkt in Verdünnungen | 10 000 als Einheit |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Ergotin Bonjean | 1 : 6 | 0,2 | 0,0001 | 1 : 1 000 000 | 100 |
| 2 | Secalopan „Ciba“ | 1 : 2 | 1,0 | 0,0004 | 1 : 250 000 | 25 |
| 3 | Extr. secal. cornut. Denzel | 1 : 8 | 0,2 | 0,0005 | 1 : 200 000 | 20 |
| 4 | „ „ „ Ph. H. IV | 1 : 1 | — | 0,0005 | 1 : 200 000 | 20 |
| 5 | Secacornin „Roche“ | 1 : 4 | 1,0 | 0,001 | 1 : 100 000 | 10 |
| 6 | Secacutan Hausmann | 1 : 4 | 0,5—1,0 | 0,001 | 1 : 100 000 | 10 |
| 7 | Ergotin Nienhaus | ? | 1,0 | 0,001 | 1 : 100 000 | 10 |
| 8 | Ergotina styptica Egger | ? | 1,0 | 0,001 | 1 : 100 000 | 10 |
| 9 | Ergotine Petit | 1 : 1 | 1,0 | 0,002 | 1 : 50 000 | 5 |
| 10 | Secalysat Bürger | ? | 1,0 | 0,002 | 1 : 50 000 | 5 |
| 11 | Ergotine Yvon | 1 : 1 | 1,0 | 0,005 | 1 : 20 000 | 2 |
| 12 | Ergotinin Fromme | 1 : 5 | 0,4 | 0,005 | 1 : 20 000 | 2 |
| 13 | Secalan Golaz | 1 : 2 | 2,0 | ? | 1 ccm soll 1 mg aktive Substanz enthalten | |
| 14 | Ergotine „Tanret“ | — | 1,0 | ? | 0,1 proz. Lösung von reinem Ergotinin | |
| 15 | Extr. fluid. secal. cornut Ph. H. IV | 1 : 20 | — | 0,01 | 1 : 10 000 | 1 |

Wie man sieht, sind in diesem Versuch die Ergebnisse am isolierten Uterus und Darm, wie wir sie in der vorhergehenden Tabelle aufgestellt haben, bestätigt, die Unterschiede sind aber noch viel krasser aber auch viel genauer festgestellt worden und stimmen im allgemeinen überein mit denjenigen von Kehrer[1]). Nehmen wir den Wirkungswert von Extr. sec. corn. fluid. als Einheit an, so bekommen wir übersichtliche Vergleichswerte. Diese Vergleiche wurden mit grosser Sorgfalt ausgeführt. Uebereinstimmend mit Kehrer fanden auch wir bei Ergotine Tanret eine grosse Indifferenz gegenüber dem Organpräparat. Selbst Dosen von 1,0 : 100 Bad hatten keinen Effekt, vielleicht sogar eine hemmende Wirkung. Dagegen zeigte sich hier gegenüber den Versuchen am Kaninchendarm, dass Secalysat „Bürger“ doch eine gewisse Wirkung hat.

### 1. Prüfung am isolierten Froschherzen.

Zur Prüfung des Secalopan auf seine Herzwirkung bedienten wir uns der Straub'schen Methode, welche bei einiger Uebung und vorsichtigem Arbeiten zuverlässige Resultate gibt. Es war anzunehmen, dass man eine das Herz lähmende Wirkung konstatieren musste und zwar voraussichtlich eine um so stärkere, je stärker das Präparat bereits auf den Darm gewirkt hatte; dies bestätigte sich denn auch,

1) Arch. f. Gyn. Bd. 84. S. 63.





wie man aus Abb. 5 ersieht. Auch an diesem Versuch konntenwir die Ueberlegenheit des Secalopan gegenüber den anderen Präparaten unzweideutig feststellen. Man darf dabei nicht etwa der Auffassung sein, dass wir damit der Wirkung des Secale auf das Herz feststellen wollten, wie sie sich voraussichtlich in vivo machen würde, sondern es lag uns hier nur daran, die Präparate an einem Muskelpräparate zu vergleichen, das im Gegensatz zu den anderen Organen durch parasympathische Gifte in seiner Tätigkeit gehemmt wird. Ueber die Wirkung der Secalepräparate auf das Herz in vivo werden wir unter dem Kapitel Blutdruck näher berichten. In Wirklichkeit wird das Präparat unter therapeutischen Dosen nie in einer solchen Konzentration ins Blut gelangen, dass dadurch das Herz in Gefahr kommen könnte. Immerhin dürfte es auch einen Wink bedeuten, die Secalepräparate nur mit grosser Vorsicht intravenös anzuwenden. Zur Illustration der Unterschiede in der Wirkung einzelner Präparate fügen wir hier einen kleinen Kurvenausschnitt bei (Abb. 5).

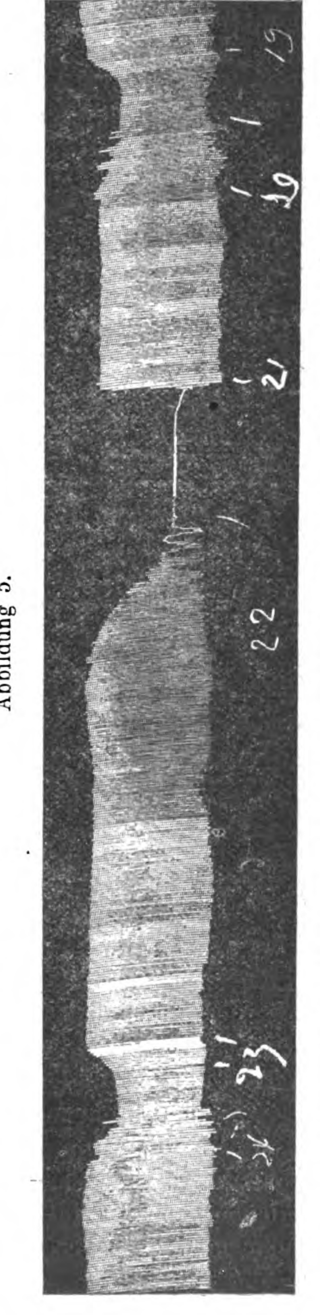



Abbildung 5.

19 = Secalysat Bürger 1 ccm einer 1 prom. Lösung. 20 = Ringerlösung 1 ccm. 21 = Secalopan 1 ccm einer 1 prom. Lösung. 22 = Ringerlösung 1 ccm. 23 = Secacornin 1 ccm einer 1 prom. Lösung. 24 = Ringerlösung 1 ccm. Gewaschen mit Ringerlösung.

### 2. Prüfung am isolierten Kaninchenohr.

Da wir es bei der Wirkung der Secalepräparate stets auch mit einer unerwünschten Nebenkomponente zu tun haben, nämlich der Wirkung auf die Gefässe, so war es für uns von grossem Interesse, auch in dieser Richtung vergleichende Versuche anzustellen.

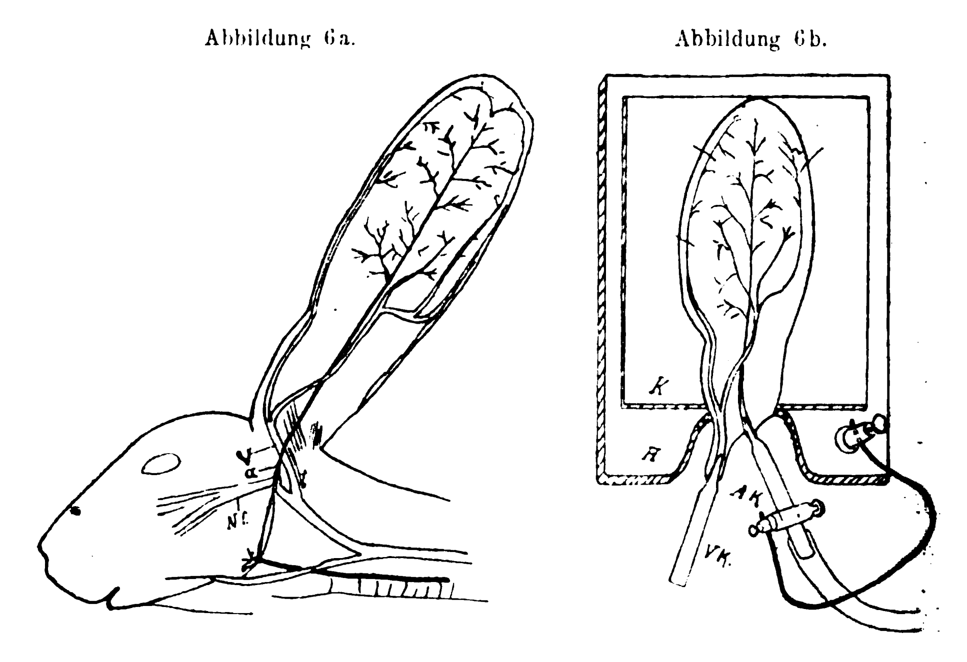
Nach den Untersuchungen von Kehrer[1]) sollen die wirksamen Substanzen des Mutterkorns schon nach kurzer Zeit an Wirksamkeit wesentlich abnehmen und zwar innerhalb eines Jahres bereits auf den siebenten Teil zurückgehen. Es scheint nun aber, dass bei den in neuerer Zeit vielfach hergestellten Extraktpräparaten dies nicht in dem Masse zutrifft, dass sich also haltbare Secalepräparate herstellen lassen.

1) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 58. S. 366.

Kobert und Grünfeld[1]) haben zwar angegeben, dass die gangränerzeugenden Substanzen schon bald nach der Ernte des Mutterkorns zugrunde gehen, aber vollständig ist diese Zerstörung jedenfalls nicht. Die Hauptursache der Gangrän dürfte jedenfalls die tonische Verengerung der Blutgefässe sein, und es schien uns am aussichtsreichsten, die gefässverengernde Wirkung direkt als solche zu prüfen und nicht die Gangrän am Hahnenkamm zu verwenden, da uns diese aus früher erörterten Gründen unzuverlässig erschien.

Zur Prüfung auf Gefässwirkung in der Pharmakologie hat sich eigentlich nur eine Methode eingebürgert, nämlich diejenige von Laewen[2]) und Trendelenburg[3]) an den überlebenden Froschextremitäten.

Abbildung 6a. Abbildung 6b.




Das Arbeiten mit dieser Methode ist aber ziemlich kompliziert und zeitraubend, weil sich die Froschpräparate nach jedem Versuch nur langsam wieder zur Norm einstellen und sehr rasch verderben.

So fein die Methode auch ist, so ist sie erfahrungsgemäss zum Nachweis weniger eklatant wirkender Substanzen doch nicht fein genug.

Auf den Vorschlag von Krawkow hat zuerst Pišemski[4]) die Methode am isolierten Kaninchenohr ausgearbeitet, welche dann von Rischbieter[5]) modifiziert wurde, und sich zur Prüfung von Präparaten, die den Gefässtonus verändern sollen, sehr gut bewährt hat. Adrenalin soll noch in Konzentrationen von 1 : 100 Mill. nachweisbar sein. Daneben hat das Kaninchenohr noch den Vorteil, dass es sich bei Aufbewahrung im Eis-

1) Arbeit. des Pharmakol. Inst. z. Dorpat. 1892. Bd. 8. S. 109.
2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. B. 51. S. 415.
3) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. B. 63. S. 161.
4) Ruski Wratsch. 11. 1912. S. 264.
5) Zeitschr. f. exper. Med. 1913. S. 355.

schrank mehrere Tage reaktionsfähig erhält, dass es im Versuch sich sofort wieder zur Norm einstellt und ein rasches Arbeiten sehr erleichtert.

Die Herstellung des Präparates (s. Abb. 6a u. 6b), wie wir es verwendet haben, besteht darin, dass man ein grossohriges Kaninchen urethanisiert, dann zuerst die Ohrarterie an der Ohrwurzel freipräpariert, zentralwärts ligiert und eine feine Kanüle peripher einbindet; hierauf wird das Ohr möglichst breit am Schädel abgeschnitten. Man muss nun sofort durch die Arterie Tyrodelösung durchfliessen lassen, damit das Blut nicht gerinnt; fliesst die Flüssigkeit klar, so wird nun in die Vene eine Tropfkanüle eingebunden, wie beim Laewen-Trendelenburgschen Froschpräparat. Die Durchspülung und Registrierung der Tropfenzahl geschieht ebenfalls im Prinzip gleich wie bei der oben erwähnten Methode. Wie man aus nachstehender Tabelle sieht, bedarf es einer grösseren Dosis Secalopan, um eine Gefässverengerung hervorzubringen, als von anderen Secalepräparaten.

| Nr. | Zusatz zu der Spülflüssigkeit à 0,3 ccm | | Zahl der Tropfen vor der Zugabe | Zahl der Tropfen nach der Zugabe | Differenz |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Tyrode | — | 17 | 17 | 0 |
| 2 | Secacornin | 1 : 1 000 000 | 18 | 15 | 3 |
| 3 | Tyrode | — | 15 | 14 | 0 |
| 4 | Secacutan | 1 : 1 000 000 | 14 | 13 | — 1 |
| 5 | Secalopan | 1 : 1 000 000 | 15 | 15 | 0 |
| 6 | „ | 1 : 1 000 000 | 15 | 15 | 0 |
| 7 | Secacornin | 1 : 1 000 000 | 18 | 10 | — 8 |
| 8 | Tyrode | — | 16 | 16 | 0 |
| 9 | Secacornin | 1 : 1 000 | 19 | 12 | — 7 |
| 10 | „ | 1 : 10 000 | 17 | 14 | — 3 |
| 11 | Secalopan | 1 : 10 000 | 17 | 16 | — 1 |
| 12 | Secacornin | 1 : 10 000 | 17 | 11 | — 6 |
| 13 | Secalopan | 1 : 10 000 | 18 | 17 | — 1 |
| 14 | Tyrode | — | 17 | 17 | 0 |

Die Zugabe der zu prüfenden Flüssigkeit erfolgte mittels Spritze in den Schlauch der Durchspülungseinrichtung direkt vor der Einmündung in die Arterie und stets mit gleicher Geschwindigkeit.

Es ist hierbei zu bemerken, dass bei der Zugabe von Secalepräparaten die Rückkehr zur Norm ziemlich lange Zeit erfordert, offenbar ein Zeichen, dass die Substanzen nicht sofort gänzlich zerstört werden, wie es z. B. bei Adrenalin und anderen innern Sekreten der Fall ist.

### 3. Prüfung auf Blutdruck.

Zu diesem Zweck bedienten wir uns der allgemein bekannten Methode der Blutdruckregistrierung mittels Quecksilbermanometers. Ein grosses Kaninchen wurde urethanisiert mit 1,0 pro Kilogramm Gewicht. Die Einführung der Präparate erfolgte intravenös, durch eine in die Jugularis externa eingebundene Hahnkanüle. Nach jeder Einspritzung wurde so lange gewartet, bis sich der Blutdruck wieder in der anfänglichen Höhe eingestellt hatte.

Wir konnten nun konstatieren, dass primär stets und mit jedem Präparate eine ziemlich beträchtliche Blutdrucksenkung eintrat, die

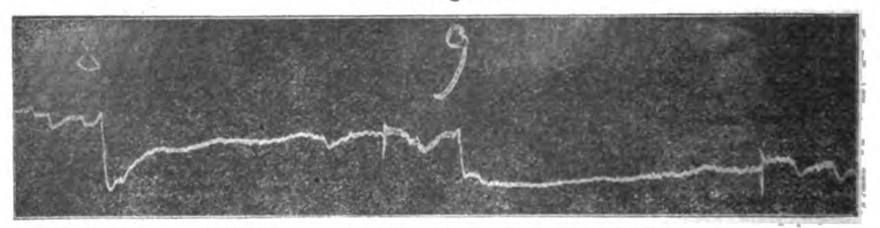
zwischen den einzelnen Präparaten nur geringe Differenzen aufwies, im Mittel aber etwa 15—20 mm Quecksilber betrug. In einzelnen Versuchen bewirkte Secalopan sogar einen grossen Drucksturz, der sich aber sofort wieder ausglich. Auffallend war die Art, wie sich der Blutdruck wieder auf die normale Höhe einstellte. Bei anderen Secalepräparaten erfolgte dies ganz sukzessive und dauerte zwei bis dreimal so lange wie bei Secalopan, wo nach der anfänglichen Senkung sofort eine Steigerung erfolgte, bis fast zur normalen Höhe und erst dann noch in kurzer Zeit allmählich ganz anstieg. Dieses Verhalten ist am besten aus den diesbezüglichen Kurven zu ersehen, es wiederholte sich regelmässig bei allen Versuchen.

Abbildung 7a.




6 = Secalopan 0,25 ccm intravenös. Intervall = $\frac{1}{2}$ Stunde.
7 = Secacornin 0,25 ccm intravenös.

Abbildung 7b.




8 = Secalopan 0,25 ccm intravenös. 9 = Secacutan 0,25 ccm intravenös.

### 4. Prüfung auf lokale Reizung bei subkutaner Injektion.

Bekanntlich sind die Injektionen von Secalepräparaten beim Menschen stark reizend, wenn die Injektion nicht intramuskulär gemacht wird, und auch da treten bei einzelnen Individuen noch lange persistierende Infiltrationen auf. Es war deshalb von Interesse zu wissen, wie sich das Secalopan in dieser Beziehung verhalte. Loeb und Loewe[1]) haben unlängst ein Verfahren publiziert, wo sie verschiedene zur subkutanen Injektion bestimmte Digitalispräparate auf ihre lokale Reizwirkung an der Haut junger Schweine prüften. Diese Methode schien uns auch geeignet zur Prüfung der Secalepräparate. Wir verwendeten zwei etwa fünf Wochen alte gesunde Ferkel, welche eine schöne glatte Haut besassen.

Das weitere Prozedere war nun das, dass die Rückenhaut auf der einen Seite des Rückens der ganzen Länge, der Thorax etwa 10 cm breit

1) Therap. Monatsh. 1916. H. 5.

glatt rasiert und nach allen Regeln der Kunst desinfiziert wurde. Die sterilen Flüssigkeiten wurden nun mit einer ausgekochten Spritze gerade unter die ziemlich dicke Haut injiziert und zwar wählten wir als Dose von jedem Präparat 0,5 ccm. Bei jedem Versuch wurden drei verschiedene Präparate etwa 10 cm auseinander eingespritzt. Mittels Dermatographen bezeichnete man die Einstichstelle und die Art des verwendeten Präparates und es wurden nun in gewissen Intervallen durch das Auge und durch Palpation festgestellt, ob irgend eine Reaktion eingetreten war.

Es zeigte sich nun, dass die Injektionen mit Secalopan keine Infiltrationen hervorriefen und ebensowenig Rötung.

## Neuere Methoden.

Die vorgehenden Untersuchungen wurden bereits im Jahre 1917 abgeschlossen und in Druck gegeben, konnten jedoch aus äusseren Gründen nicht erscheinen. Inzwischen wurden zwei neue Methoden zur Prüfung von Wehenmitteln beschrieben, auf die wir hier nachträglich, bei der Druckkorrektur, noch kurz hinweisen möchten, ohne indessen näher darauf eingehen zu können.

### 1. Methode Guggisberg-Bigler.

Von der Auffassung ausgehend, dass die Frage der Wirksamkeit von Wehenmitteln hauptsächlich ein dynamisches Problem sei, ist eine Methode ausgearbeitet worden, welche es gestattet, die vom Uterus geleistete Arbeit zu messen.

Bigler[1]) schreibt über die Methode:

„Die Methode besteht im Prinzip in der Uebertragung einer von Sahli und Christen in die physiologische Dynamik eingeführten Energieformel, nach der die Arbeit eines Drucks gleich ist dem Produkt aus diesem Druck mit einem Bewegungsvolumen, auf die vom Uterus geleistete Arbeit. Dazu war einmal eine Versuchsanordnung notwendig, mit der es gelingt, die während der Kontraktion des Organs entstehende Druckerhöhung am besten direkt, durch Einführen eines Manometers in das Cavum uteri, zu messen, andererseits das dieser Druckerhöhung entsprechende Bewegungsvolumen zu bestimmen. Es gelang das so, dass in das in 500 ccm Tyrodelösung überlebend erhaltene und mit einer bestimmten Menge Tyrode gefüllte Organ ein zweischenkliges Flüssigkeitsmanometer eingeführt wird, auf das die Schwankungen der Flüssigkeitssäule übertragen werden und dessen Dimensionen so gehalten sind, dass 1 cm Steigung 1 ccm Volumen entspricht. Die Applikation des Giftes geschieht mit graduierter Spritze in die das Organ umgebende Tyrodeflüssigkeit.

Das erste, was mit der Methode bestimmt werden kann, ist die unter „primärem Tonusdruck" ohne Einfluss des Giftes vom Uterus geleistete Arbeit. Das geschieht durch Ablesen der durch die Kontraktion des Organs bedingten Druckerhöhung und durch Bestimmung des diesem Druck entsprechenden Bewegungsvolumens am Manometer. Bei Druckeinheit ist die Milliatmosphäre, die Volumeneinheit das Kubikzentimeter; das Produkt der beiden gibt die kinetische Energie in Gramm/Zentimeter.

Basierend auf diesem Ausgangswert wird es nun ein Leichtes sein, die Wirkung irgend eines pressorischen Giftes in Form der unter seinem Einfluss erfolgenden Arbeitserhöhung direkt zahlenmässig festzustellen, die Wirkung verschiedener Gifte direkt zahlenmässig zu vergleichen."

1) Schweizer med. Wochenschr. 1920. Nr. 6. S. 110.



Es wurden mit dieser Methode zahlreiche Secale- und Hypophysenpräparate, zum Teil auch synthetische, untersucht und in einer Spezialarbeit auch das „Secalopan"[1]) vergleichsweise geprüft. Bigler kommt darin zum Schluss, dass Secalopan, bezüglich seiner Wirkung als Wehenmittel, den besten Secalepräparaten ebenbürtig sei.

### 2. Methode Kehrer-Rübsamen.

Neuerdings hat Rübsamen[2]) aus Kehrer's Klinik eine weitere Methode beschrieben, die er externe Hysterographie nennt und die im Prinzip darin besteht, dass auf die Uterusgegend der kreissenden Gravida eine Pelotte aufgesetzt wird, deren Volumenschwankungen registriert werden.

Rübsamen[3]) hat in seiner Arbeit zu der Methode von Bigler kritisch Stellung genommen und dieselbe heftig angegriffen. Wir mussten es uns hier versagen, in diesem Streit Stellung zu nehmen, möchten aber doch bemerken, dass auch die Methode Rübsamen nicht ganz einwandfrei zu sein scheint.

### 3. Uterusmanometrie am lebenden Tier.

Bereits seit etwa Jahresfrist hat sich der eine von uns (U.) auf Anregung von Herrn Prof. Guggisberg (Bern) selbst damit beschäftigt, in Anlehnung an die Methode Uhlmann-Abelin[4]) zur Registrierung der Darmtätigkeit, sowie an die Methode Bigler eine neue Methode zur Registrierung der Uterustätigkeit zu erproben.

Diese besteht im Wesentlichen darin, dass bei einem hochgraviden Tier (Kaninchen, Meerschweinchen, Katze usw.) durch Sectio caesarea der Uterus gänzlich entleert wird, was, nebenbei bemerkt, sozusagen ohne Blutverlust geschehen kann. Hierauf werden die Tuben beider Hörner abgebunden und es wird in das Vaginalende des einen Uterushornes ein Wassermanometer, ähnlich dem Bigler'schen, eingebunden. Hierauf wird in die Uterushöhle durch das Manometer so lange körperwarme Tyrodelösung einfliessen gelassen, bis bei einem gewissen Flüssigkeitsdruck eine lebhafte Tätigkeit des Uterus einsetzt.

Die Ausschläge am Manometer können für einzelne Kontraktionen ausgerechnet und daraus die dynamische Wirkung bezeichnet werden oder es kann durch Verbindung des Manometers mit einer Marey'schen Kapsel die Uterustätigkeit auf eine Trommel registriert werden, wobei die vom Uterus geleistete Arbeit durch das Feld einer Abszisse, welche der Ruhelage des Uterus entspricht und der Manometerkurve ausgedrückt wird. Aus dem Verhältnis zwischen Manometerausschlag und Kurvenausschlag lässt sich die absolut geleistete Kraft des Uterus aus diesem Kurvenfeld ziemlich genau berechnen.

Die Methode kann auf zwei Arten ausgeführt werden: Entweder wird nach Einbinden des Manometers das Abdomen wieder geschlossen und das Tier unter Warmhaltung auf einem einfachen Brett belassen oder

1) Schweizer med. Wochenschr. 1920. Nr. 6. S. 110.
2) Arch. f. Gyn. Bd. 112. S. 459.
3) Zentralbl. f. Gyn. 1919. Nr. 18.
4) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1920. Bd. 21.

es wird, was vorzuziehen ist, das Tier in ein Tyrodebad gebracht, wie solches bei Beschreibung der Methode Uhlmann-Abelin genauer erklärt ist. Hierbei wird das Abdomen offen gelassen nnd sind die Volumschwankungen des Uterus unabhängig von der Kontraktion der Bauchmuskulatur. Das zu versuchende Medikament wird intravenös in die Ohrvene oder in eine Jugularis eingespritzt. Die Versuche, mit dieser Methode Secalepräparate zu standardisieren, sind zurzeit noch nicht abgeschlossen, doch scheint dieselbe recht brauchbar zu sein.

## Zusammenfassung.

1. Secalopan ist bei allen Prüfungsmethoden als weitaus das stärkste aller untersuchten Präparate des Handels hervorgetreten. Einzig bei der Titrationsmethode am isolierten Darm ist es von Ergotine Bonjean noch um etwas übertroffen worden, man muss sich dabei aber vergegenwärtigen, dass das letztere Präparat 1 g = 8 g Droge eingestellt ist.

2. Secalopan hat trotz der höheren Wirksamkeit keine grössere Toxizität als die meisten der gebräuchlichsten Sekalepräparate des Handels.

3. Secalopan wirkt weniger auf Gefässe und Blutdruck.

4. Secalopan reizt bei subkutaner oder intramuskulärer Applikation sehr wenig, jedenfalls weniger als die meisten anderen Handelspräparate.

5. Secalopan ist in Bezug auf die Ausgangsdroge als das vollwertigste bis jetzt bekannte Präparat anzusprechen.

---



V.

Aus dem pharmakologischen Institut Bern (Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi).

# Beiträge zum Opiumproblem[1]).

Von

Priv.-Doz. Dr. med. **Fr. Uhlmann** und Priv.-Doz. Dr. phil. **J. Abelin.**

## Die Wirkung des Opiums und seiner Derivate auf den Darm.

### I. Mitteilung.

(Mit 9 Abbildungen im Text.)

### Methodik.

Es gibt wohl kaum ein zweites Präparat, das trotz der Jahrzehnte, während welcher es bereits im Arzneischatz figuriert, in seiner Zusammensetzung und Wirkungsweise noch so wenig aufgeklärt ist, wie das Opium und seine Alkaloide.

Gewiss kennt jeder Arzt die therapeutischen Indikationen und den Effekt der Opiumtherapie, aber trotzdem sind die Forscher absolut nicht einig über die Art und Weise, wie und wo Opium angreift. Wenn wir nun, trotz der so zahlreich erschienenen Arbeiten über das Opiumproblem, das Studium dieser Frage wieder aufnehmen, so geschieht dies hauptsächlich aus folgenden Gründen:

Erstens haben sowohl die rein chemischen, als auch die pharmakologischen Forschungen über das Opium und seiner Alkaloide gewisse Fortschritte zu verzeichnen, die neue Gesichtspunkte zutage gefördert haben.

Zweitens hat auch die biologische Methodik ausserordentlich wertvolle Verbesserungen erfahren. Die Ausarbeitung zahlreicher neuer Prüfungsmethoden hat die experimentelle Bearbeitung vieler Fragen erlaubt, die früher entweder überhaupt nicht gestellt oder nicht genügend beantwortet wurden.

Wir wollen in einer späteren Mitteilung versuchen, von pharmakologischem Gesichtspunkte aus einen kurzen Ueberblick über den gegenwärtigen Stand der Opiumfrage zu geben und uns hier nur auf die Besprechung der methodischen Seite beschränken.

Der Dünndarm des Säugetieres mit seinen komplizierten Innervationsverhältnissen, mit seinen mannigfachen Bewegungsformen stellt ein sehr günstiges Objekt für die Erforschung des Mechanismus dar. Die überwiegende Mehrzahl der Arbeiten über Opium beschäftigt sich daher auch mit seiner Wirkung auf den Darm. Aus diesem Grunde

1) Die vorliegende Arbeit wurde bereits 1917 fertiggestellt, konnte aber aus äusseren Gründen nicht vorher erscheinen.



haben auch wir zu unseren Versuchen den Dünndarm des Warmblüters gewählt, umsomehr als man gegenwärtig am Darm über Methoden verfügt, die an Exaktheit und Zuverlässigkeit anderen biologischen Prüfungsmethoden kaum nachstehen. Im Laufe der Arbeit ist es uns auch gelungen, einige neue Methoden auszuarbeiten (z. B. die Prüfung der Peristaltik am lebenden Tier u. a.), die unserer Meinung nach nicht nur zum Studium der Opiumwirkung, sondern auch zur Beantwortung vieler physiologischer Fragen geeignet sein können. Die Verwertung der am Dünndarm gewonnenen Ergebnisse hat allerdings eine Voraussetzung, die leider nicht vollkommen sicher steht, nämlich die genaue Kenntnis der normalen Anatomie und Physiologie dieses Organs. Gerade über diese Punkte, sowie über die Art und Bedeutung der verwickelten Darmbewegungen, herrschen verschiedene Meinungen. Es wird sich daher empfehlen, die Innervationsverhältnisse des Darmes sowie die Formen der Darmbewegungen einer kurzen Besprechung zu unterziehen.

## Die Innervation des Dünndarms.

Der Darm wird, wie jedes vegetative Organ, von zwei verschiedenen Nervensystemen aus versorgt. Ausserdem besitzt er noch ein eigenes Nervensystem, den Auerbach'schen Plexus, der anatomisch zwischen Rings- und Längsmuskulatur gelegen ist. Das parasympathische System versorgt die Muskulatur und die Drüsen und tritt mit diesen Elementen durch Vermittlung von Ganglienzellen in Berührung. Das sympathische oder Splanchnicus-System steht ebenfalls unter Zwischenschaltung eines Ganglion coeliacum mit dem Darm in Verbindung, und zwar wirkt es offenbar indirekt auf den Auerbach'schen Plexus und nicht direkt auf die Muskelelemente. Es steht in innigem Kontakt auch mit dem offenbar mehr vegetativen Vorgängen dienenden Meissner-schen Plexus in der Submucosa und dem Plexus auf der Serosa, wovon zentripetale Fasern ausgehen, welche teils im Auerbach'schen Plexus endigen oder im Splanchnicus weiter gehen.

Wir haben also 2 Reflexbogen:

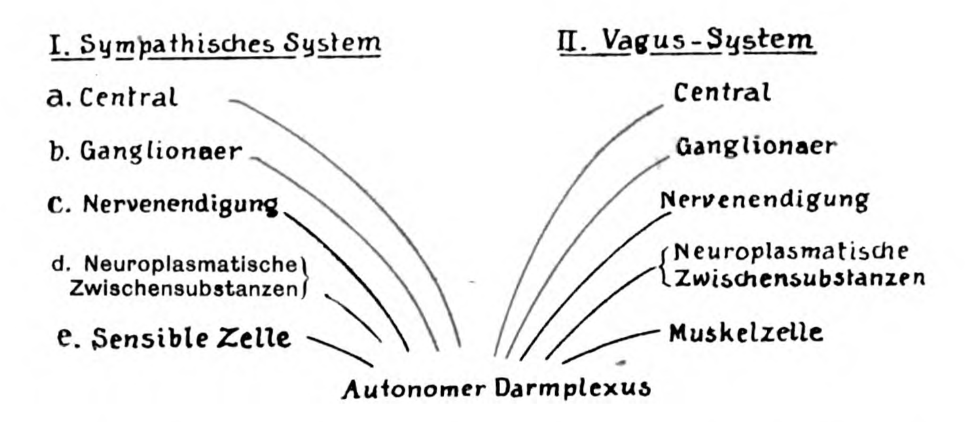
I. Meissner'schen Plexus — und Serosaplexus — Auerbach'schen Plexus — Vagusfasern — Muskel.

II. Meissner'schen Plexus — (Auerbach'schen Plexus) — Ganglion coeliacum — Grenzstrang — Rückenmark — Oblongata (ev. Grosshirn) — Vagus — Muscularis des Darmes.

Die Rolle und Natur des Auerbach'schen Plexus ist hierbei noch keineswegs so ganz sichergestellt. Magnus z. B. lässt viele Gifte an diesem Plexus angreifen, die nach der Ansicht anderer Forscher an den Vagusendigungen wirken, so z. B. Muscarin, Pilocarpin, Physostigmin usw. Jedenfalls hat dieser Plexus die Aufgabe, den Tonus selbständig zu regulieren und ist als autonomes Zentrum der Bewegungsregulierung (Rhythmik) aufzufassen. Die genauen Beziehungen werden noch dadurch kompliziert, dass auch zwischen den Muskelzellen, längs der Gefässe usw. überall Ganglienzellen eingeschaltet sind, deren Bedeutung wir vorläufig noch nicht kennen.



Jedenfalls können wir vom pharmakologischen Gesichtspunkt aus nachstehende Angriffspunkte unterscheiden.




Für die meisten dieser Angriffspunkte kennen wir auch ein elektiv angreifendes Gift, das entweder reizt oder hemmt, oder beides zusammen, d. h. nacheinander. Dieser Satz darf aber nicht etwa so verstanden werden, dass ein bestimmtes Gift etwa nur auf den Vagus wirke und das übrige Nervensystem intakt lasse, sondern die sog. „spezifischen“ Gifte greifen wohl in erster Linie und am augenfälligsten die betreffende Stelle an, aber besonders in grossen Dosen geht die Wirkung auch auf die antagonistisch wirkenden Nerven über. Durch dieses Verhalten wird es ausserordentlich schwierig, den oder die Angriffspunkte eines Giftes festzustellen, es sei denn, dass es uns technisch gelingt, alle Möglichkeiten bis auf eine auszuschalten, was wohl selten der Fall sein dürfte. Wenn wir noch berücksichtigen, dass verschiedene Tierarten ganz verschieden empfindlich gegen gewisse Gifte sind, dass es vom Zustand des Angriffsorganes und noch anderen uns zum Teil noch unbekannten Umständen abhängt, ob das Gift z. B. hemmt oder erregt, dann scheint uns das Mass der Schwierigkeiten voll zu sein. Der Darm mit seiner komplizierten Innervation, seinen mannigfachen Bewegungsmöglichkeiten ist in dieser Beziehung dem Herzen würdig an die Seite zu stellen. In vielen Beziehungen liegen die Verhältnisse beim Herzen wesentlich einfacher und übersichtlicher.

## Die Bewegungen des Dünndarmes.

Am isolierten Darm können wir folgende Funktionen seiner Muskulatur beobachten:

1. Rhythmische Kontraktionen der Längsmuskulatur (sog. Pendelbewegung).
2. Unregelmässige Aenderungen des Längsmuskeltonus.
3. Periodenweise rasche Schwankungen des Längsmuskeltonus (sog. Längsperistaltik).
4. Periodenweise wellenförmige Kontraktionen der Ringsmuskulatur als eigentliche Peristaltik.
5. Rollbewegungen.



Wir müssen aber gleich bemerken, dass wohl keine dieser Bewegungsarten rein physiologisch-spontan auftritt. Schon Nothnagel, Spitzer u. a. haben gesehen, dass, wenn man Tiere nach einer Hungerperiode, wenn die Därme leer sind, im Kochsalzwasserbad laparotomiert, der Darm alsdann absolut bewegungslos ist.

Wir müssen somit annehmen, dass alle oben erwähnten Zustandsänderungen auf gewisse Reize zurückzuführen sind. Sehr wahrscheinlich haben diejenigen Bewegungen, die man regelmässig am isolierten Darm beobachtet, d. h. die Pendelbewegungen, auch intra vitam eine Bedeutung. Da sie nur mit geringem Masse der Fortbewegung des Darminhaltes dienen können, so müssen wir annehmen, dass sie mehr eine automatische Selbstmassage während der Verdauung zum Zwecke haben, was für die Resorption der Nahrungsstoffe von grosser Wichtigkeit ist. Wir wissen, dass am überlebenden Tier die Grösse der Pendelbewegungen von allen möglichen Faktoren abhängig sein kann, so von der Temperatur, der Sauerstoffsättigung des Badewassers usw., ausserdem wirken die verschiedensten Reize verstärkend, einzelne pharmakologische Mittel teils hemmend, teils fördernd.

Ausser den Pendelbewegungen, welche als rhythmische, rasch verlaufende Tonusschwankungen der Längsmuskel aufzufassen sind, gibt es noch andere langsamer verlaufende Tonusschwankungen, auf welche die Pendelbewegungen erst wieder aufgesetzt sind. Diese Schwankungen treten nur auf, wenn besonders starke Reize mechanischer, chemischer oder pharmakologischer Natur auf den Darm einwirken, sie können unter Umständen dann ebenfalls eine Art Rhythmus aufweisen. Die Ringsmuskulatur zeigt normalerweise keine spontanen rhythmischen Kontraktionen, sie reagiert auf die verschiedensten Reize entweder mit lokaler Kontraktion oder mit einer wellenförmig fortschreitenden Peristaltik. Wenn sich die Ringmuskulatur kontrahiert, so ist dies meist maximal.

Eine ganz besondere Form der Darmbewegung ist die Peristaltik; sie wird gewöhnlich ausgelöst durch die Spannung der Darmwand oder durch lokale Reize von innen oder aussen.

Die Längsperistaltik besteht aus einer Reihe sich rhythmisch wiederholender kräftiger Kontraktionen der Längsmuskulatur, welche direkt mit den normalen Pendelbewegungen nichts zu tun haben. Wir werden später sehen, dass sich beide Bewegungsarten auf pharmakologische Mittel ganz verschieden verhalten. Unseres Erachtens wurde bisher diesem Umstand viel zu wenig Beachtung geschenkt. Es gibt z. B. Mittel, welche die Pendelbewegungen hemmen und den Tonus stark erhöhen. Alternierend mit der Längsperistaltik setzen auch wellenförmig fortschreitende analwärts gerichtete Kontraktionen der Ringsmuskulatur ein.

Auch über das Zusammenwirken zwischen Längs- und Ringsmuskulatur ist man lange Zeit absolut nicht im Klaren gewesen. Erst in neuester Zeit haben Gayda und Trendelenburg darin einige Klarheit gebracht.



Eigene Versuche über die Darmwirkung der Opiumalkaloide.

Es gibt in der Hauptsache zwei Methoden der Prüfung auf die Darmwirkung, mit der wir uns vorläufig allein beschäftigen wollen.

1. Die Prüfung am lebenden Tier unter möglichst physiologischen Verhältnissen. Ganz normale Zustände lassen sich wohl kaum je bei einem physiologischen Experimente erhalten, und wir müssen wohl stets mit gewissen fremdartigen Einflüssen, also Fehlerquellen, rechnen; nur dass diese bei den einzelnen Methoden grösser oder kleiner sein können. Dass die Methode der einfachen Laparotomie — mit Narkose sogar ohne dieselbe — ganz abnorme Verhältnisse bringt, ist wohl ohne weiteres klar. Besser ist die von Nothnagel, Spitzer, Magnus u. a. praktizierte Methode des Kochsalzwasserbades, aber sie hat noch den Nachteil, dass sie eine Registrierung von Darmbewegungen nicht gestattet. Diesem Uebelstande tritt Trendelenburg in seiner Methode am Darm in situ entgegen; sie arbeitet mit ziemlich normalen Verhältnissen und liefert zuverlässige Resultate; wir werden später nochmals auf dies zurückkommen.

Ausser den Experimenten am lebenden Tier sind wohl die Methoden an isolierten Organen zurzeit die modernsten und beliebtesten. Es ist nicht zu leugnen, dass sie zur genauen Analyse einer pharmakologischen Organwirkung, speziell bei Organen mit glatter Muskulatur, unumgänglich notwendig sind. Man darf sich nun ja nicht vorstellen, dass das Arbeiten mit isolierten Organen trotz der Einfachheit der Methode so leicht sei. Die Fehlerquellen, welche hier mitspielen, sind fast unberechenbar und nur unter den allergrössten Kautelen können zuverlässige, den tatsächlichen Verhältnissen entsprechende Resultate gewonnen werden.

Gerade beim Opiumproblem aber liegen die Verhältnisse bedeutend komplizierter, aber auch hier ist es trotzdem notwendig, die fundamentalen Erkenntnisse vorläufig mit dieser Methode zu suchen.

## Methode.

### 1. Versuche am isolierten Darm.

Ausser der altbekannten Methode von Magnus am isolierten Dünndarmstück bedienten wir uns bei einem Teil der Versuche am isolierten Dünndarm des Meerschweinchens und des Kaninchens mit einigen Abänderungen derjenigen Methodik, die unlängst von Gayda[1]) und von Trendelenburg[2]) beschrieben wurde. Das Neue dieser Methodik besteht darin, dass es nun gelingt, nicht nur die Längenveränderungen des Darmes (die sog. „Pendelbewegungen" der Längsmuskulatur), sondern auch die eigentliche entleerende Tätigkeit des Darmes, die Peristaltik der Rings- und Längsmuskulatur genau zu verfolgen und zu registrieren. Während in der bekannten Magnus'schen Versuchsanordnung das Dünndarmstück leer ist, wird es hier einer sehr leicht regulierbaren und genau bekannten Innenfüllung ausgesetzt.

1) T. Gayda, Pflüger's Archiv. Bd. 151. S. 408.

2) P. Trendelenburg, Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 81. S. 57.



Eine gründliche Prüfung der Peristaltik war bisher unmöglich, weil es nicht gelang, mittels eines dosierbaren, gleichbleibenden Reizes eine Peristaltik auszulösen. Es war allerdings schon lange bekannt, welche Reize hierzu imstande sind, aber es fehlte an einer Methode, diese auf den Darm so applizieren zu können, dass einem bestimmten Reiz eine bestimmte Auslösung der Peristaltik entsprach. Es ist das grosse Verdienst von Gayda, eine solche zuverlässige Methode gefunden zu haben, welche später Trendelenburg unabhängig in fast gleicher Weise anordnete und noch verbesserte. Mittels dieser Methode hat uns nun Trendelenburg bereits äusserst wertvolle Aufschlüsse über den feineren Mechanismus der Peristaltik und ihre Beeinflussung durch verschiedene Agentien geliefert. Die von uns benutzte Arbeitsweise war folgende:

Einem jungen mit Urethan narkotisierten Meerschweinchen oder Kaninchen wird die Bauchhöhle eröffnet und ein etwa 7—10 cm langes Dünndarmstück ausgeschnitten. Der Darm kommt sofort in eine mit Tyrodelösung von 38—39° gefüllte Schale und wird hier unter möglichster Vermeidung der Berührung mit Luft mit dem cökalen Ende[1]) auf ein mit Tyrodelösung gefülltes Glasrohr (A) aufgebunden (vgl. Abb. 1 u. 2). Das stomachale Ende des Darmes (W) wird mit einem langen Faden abgeschnürt. Das Darmstück mit dem Glasrohr kommt dann in ein vorgewärmtes Tyrodebad (V), in welches Sauerstoff (Q) eingeleitet wird. Der Faden (T) des stomachalen Darmendes wird mit einem leichten Hebel (M) verbunden. Das Glasrohr, auf dem das Darmstück sitzt, wird luftfrei mit Hilfe einer Glasrohrleitung (F) mit dem unteren Tubus einer ebenfalls mit warmer Tyrode gefüllten Flasche (G) in Verbindung gesetzt (vgl. auch die diesbezügliche Apparatur in Abb. 5, wo an Stelle des Tieres der Apparat von Abb. 2 zu denken ist). In den Hals der Flasche (G) kommt ein durchbohrter Gummistopfen, durch den ein Glasrohr (F) geht, das zu einem Asher'schen Volumrekorder oder einer Marey'schen Kapsel (L) führt. Die Flasche befindet sich auf einem Stativ (H) mit Schraubvorrichtung (U) und kann in jede beliebige Höhe gebracht werden. Die erzeugte Druckerhöhung wird an einem in Millimeter eingeteilten Stativ abgelesen. Solange der Wasserspiegel in der tubulierten Flasche und der Wasserspiegel des Tyrodegefässes (V), in dem sich der Darm befindet, auf gleicher Höhe bleiben, wird in den Darm nichts einfliessen. Sobald aber die Flasche durch Aufschrauben höher gestellt wird, beginnt sich der Darm zu füllen. Diese Darmfüllung dient als ein die Peristaltik auslösender Reiz. Sobald der auf den Darm lastende hydrostatische Druck eine bestimmte Höhe erreicht hat, beginnt der Darm von oben nach unten sich kräftig zuzuschnüren und seinen Inhalt auszutreiben. Dadurch wird der Volumrekorder bzw. die Marey'sche Kapsel in Spiel gesetzt. Während der austreibenden Phase tritt Flüssigkeit aus dem Darm in die

1) Für die Auffindung des cökalen oder stomachalen Endes eines Dünndarmstückes hat man keine äusserlich leicht erkennbaren Merkmale. Hat man es mit Mittelstücken des Dünndarmes zu tun, so ist die Lagerung in der Bauchhöhle nicht massgebend, da der Darm gewunden ist und oft stomachale Stücke nach unten, cökale nach oben gerichtet sind. Es ist daher nicht selten der Fall, dass man das Darmstück gerade umgekehrt aufbindet. Die Registrierung der Peristaltik ist dann fast unmöglich, da der Darminhalt nach oben gepresst wird. Wir verfuhren daher bei unseren Versuchen so, dass wir das in der Schale liegende Darmstück auf die Glasröhre aufsetzten (ohne vorläufig anzubinden) und die Glasröhre mittels Gummischlauch mit einer Mariotte'schen Flasche verbanden. Durch Zuklemmen des freien Darmendes mit den Fingern und leichte Hebung der Mariotte'schen Flasche konnte die Peristaltik erzeugt und die Richtung der entleerenden Welle aufgefunden werden. Die Tyrodelösung muss eine Temperatur von 38—39° haben, sonst tritt die Peristaltik nicht ein.



Abbildung 1.

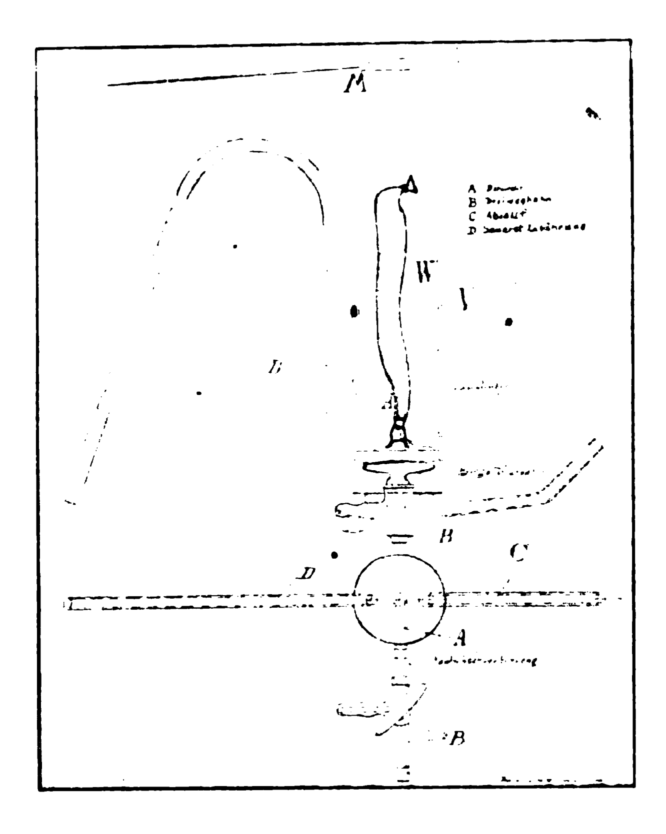
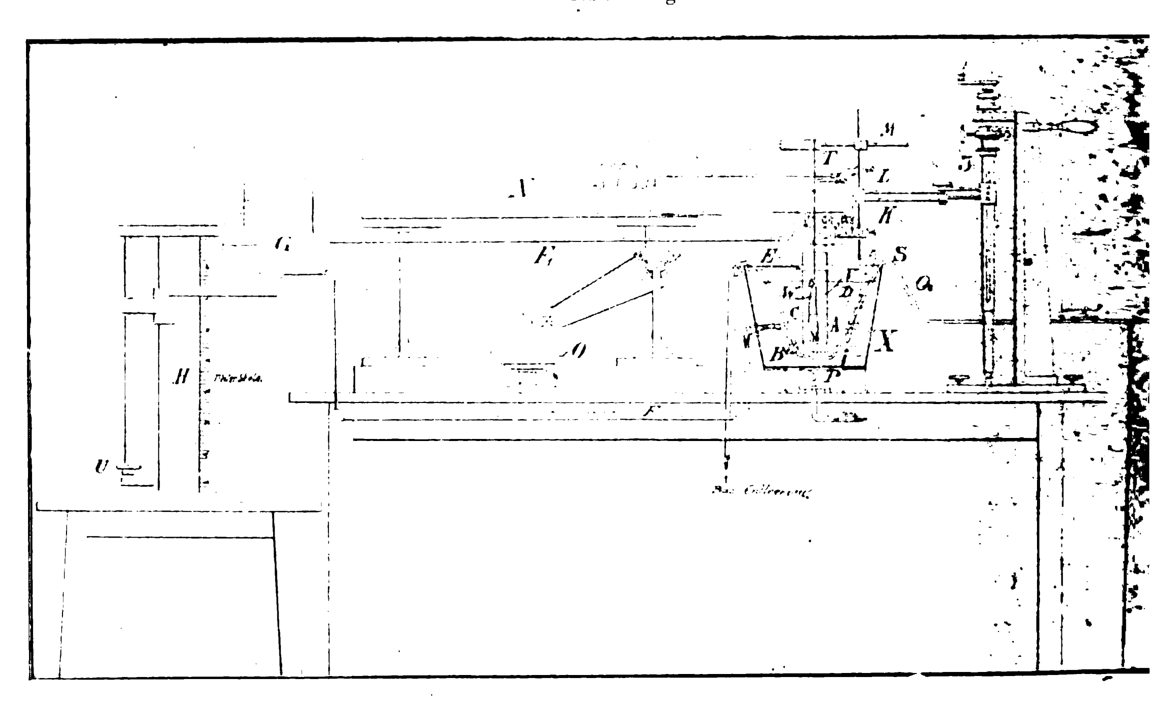



Abbildung 2.



Druckflasche über. Das obere Luftvolumen der Flasche wird kleiner und der Hebel des Volumrekorder geht nach unten, bzw. der Hebel der Marey'schen Kapsel nach oben. Bei der darauf folgenden Darmerschlaffung tritt das Umgekehrte ein; infolge des Wasserdruckes tritt wieder Füllung des Darmes ein, der Hebel geht dann infolge der Raumverdünnung nach der umgekehrten Richtung.

Schreibt der Volumrekorder bzw. die Marey'sche Kapsel Füllungsschwankungen des Darmes auf, so gibt uns die Magnus'sche Registrierung über die Längenveränderung des Darmstückes Auskunft. Im Gegensatz zum Kaninchendarm zeigt der leere Meerschweinchendünndarm fast keine oder nur sehr geringe und seltene Pendelbewegungen. Der peristaltisch tätige Meerschweinchendünndarm verhält sich anders. Bereits während des Anwachsens des hydrostatischen Druckes tritt eine bedeutende Tonuszunahme des Darmes auf und der Suspensionshebel geht allmählich nach oben. Zugleich sieht man auch kleine Pendelbewegungen. Ist nun der peristaltische Schwellenreiz erreicht, so treten in den meisten Fällen zuerst kräftigere Pendelbewegungen der Längs- und Ringsmuskulatur ein, kurz darauf beginnt auch die Peristaltik.

Wird nun der Meerschweinchendünndarm bei bestehender Peristaltik der Längs- und Ringsmuskulatur entlastet, indem durch Senken der Flasche der hydrostatische Druck wieder auf den Nullwert kommt, so hören sowohl die Peristaltik als auch die Pendelbewegung auf.

Der Zusammenhang zwischen Darmtonus und Darmfüllung, der Einfluss des raschen oder langsamen Druckanstieges auf den Eintritt der Peristaltik, die Erscheinungen der elastischen Nachdehnung des Darmmuskels, sowie eine ganze Reihe anderer interessanter Fragen wurde von Trendelenburg sehr ausführlich studiert. Wir möchten daher von einer Wiedergabe dieser wichtigen Tatsachen absehen und uns mit dem Hinweise auf die entsprechenden Stellen der Trendelenburg'schen Arbeit begnügen. Die nahe Beziehung zwischen der Höhe des peristaltischen Schwellenwertes und dem Darmtonus wurde von P. Trendelenburg genau untersucht. Wie auch wir uns überzeugen konnten, erhält man bei gutem Tonus peristaltische Wellen bereits bei geringem Wasserdruck; hat dagegen der Darm aus irgend einem Grunde einen schwachen Tonus, so genügen manchmal auch sehr hohe Drucke nicht. Es zeigt sich ganz allgemein, dass die Tätigkeit der überlebenden Organe von einem bestimmten Tonus abhängig ist. Bei der isolierten überlebenden Säugetierblase wurden diese Verhältnisse von Streuli[1]) näher studiert. Auch hier zeigte es sich, dass die Blase ihre automatischen Kontraktionen nur beim Vorhandensein eines bestimmten Tonus ausführt. Aus den Untersuchungen von Abelin[2]) folgt, dass der Tonusmechanismus der überlebenden Blase ausserordentlich empfindlich ist, und dass er sich nicht nur durch pharmakologische, sondern auch durch rein physikalische Eingriffe beeinflussen lässt. Etwas Aehnliches ist beim Herzen längst bekannt.

Was wir in den Angaben Trendelenburg's nicht immer bestätigt gefunden haben, ist die rasche Ermüdbarkeit der peristaltischen Tätigkeit. Wir haben sehr oft Darmpräparate gehabt, die während einer $1/2$ Stunde und noch länger ihren Inhalt mit einer sehr grossen Regelmässigkeit entleerten, ohne Ermüdungserscheinungen aufzuweisen. Der Wasserdruck blieb dabei während der ganzen Zeit auf der gleichen Höhe, d. h. 1,5 cm Wasser. Wir vermuten, dass es sich dabei um Darmstücke mit einem sehr guten Tonus handelte. Ist nämlich der Muskelwiderstand des Darmes so gut erhalten, dass er durch die (in diesem Falle nicht sehr hohe) Belastung nur unwesentlich geschwächt ist, so wird der Darm auch längere Zeit hindurch arbeiten können (vgl. Abb. 2a). Die hier beschriebene neue Methode der Darmuntersuchung hat noch den grossen Vorzug, dass sie gestattet, die zu prüfende Substanz nicht nur zum Bade zuzusetzen,

1) H. Streuli, Zeitschr. f. Biologie.
2) J. Abelin, Zeitschr. f. Biologie. 1917.





sondern auch in das Darminnere einzuführen. Der Einfluss eines dem Darminhalte zugesetzten Giftes verdient um so mehr Beachtung, als wir hier sozusagen eine Nachahmung der natürlichen Zustände haben. Wir haben daher in einer Reihe von Versuchen an Stelle der reinen Tyrodelösung die entsprechende Giftlösung (ebenfalls in Tyrode) als Füllungsflüssigkeit für den Darm gewählt. Es hat sich dabei übereinstimmend ergeben, dass die Innenseite des Darmes Giften gegenüber weit weniger empfindlich ist, als die Aussenseite (vgl. Gayda, l. c.). Dosen von Opium, Morphium usw., die beim Zusatz zum Bade bereits nach wenigen Sekunden den Darm vergifteten, erwiesen sich bei der Einwirkung von der Schleimhaut aus, fast vollkommen wirkungslos. Die Versuche sollen weiter unten bei den einzelnen Präparaten näher besprochen werden. Hier soll nur die bei dieser Versuchsanordnung benutzte Apparatur kurz beschrieben werden.

Hierzu dienen die in Abb. 1 und 2 abgebildeten weiteren Vorrichtungen an dem als Tyrodebad dienenden Glaszylinder. Derselbe ist unten mittels eines dreifach durchbohrten Gummipfropfens abgeschlossen (vgl. Abb. 1). In das mittlere Loch des Pfropfens wird das winkelförmige Glasrohr (A) eingeführt. In das eine seitliche Loch kommt ein Rohr (U), das, mit Schlauch versehen, zum Entleeren des Glaszylinders dient, in die dritte Oeffnung kommt das Sauerstoffrohr (D). Der Darm kommt, wie bereits früher beschrieben, mit seinem zökalen Ende auf das Rohr (A). Dieses ist kurz und zur Vermeidung sog. toter Räume auch eng. Es ist mittels dickem Gummischlauch mit dem Dreiweghahn (B) verbunden. Der Dreiweghahn (B) steht nun ausser mit der gewöhnlichen Druckflasche (G) noch mit einer zweiten solchen in Verbindung. Die Flasche (G) ist mit reiner Tyrode, die andere mit der gifthaltigen Tyrodelösung gefüllt. Die beiden Flaschen stehen mittels Gabelrohr mit der Rohrleitung (F) in Verbindung (vgl. hierzu auch Abb. 5). Die Klemmschrauben an den Gabelenden gestatten die Verbindung mit der einen oder anderen Flasche.

Man lässt z. B. den Darm zuerst mit reiner Tyrodefüllung arbeiten, dann erfolgt die Entlastung des Darmes und die Umschaltung auf die Giftlösung. Der Dreiweghahn B ist auf Verbindung mit aussen eingestellt und vom Darm abgesperrt. Man lässt nun aus dem Hahn B so viel Flüssigkeit abfliessen, bis man sicher ist, dass die ganze Strecke mit der Giftlösung gefüllt ist. Nachher dreht man den Hahn B auf Verbindung mit dem Darm um. Gewöhnlich gelingt es dabei, den Darminhalt zu entleeren. Ist das aber nicht der Fall, so hat es keine weitere Bedeutung, da bei Abwesenheit von einer Druckdifferenz nur geringe Flüssigkeitsmengen in dem Darm bleiben.

Die Glasrohrleitung (F), die zum Volumrekorder führt, wird dann von der Flasche mit reiner Tyrode auf die Giftflasche gesetzt und die Tyrodeflasche abgesperrt. Bei erneuter Druckerhöhung werden die Peristaltik und die Pendelbewegungen bei Innenfüllung mit dem Gift aufgezeichnet. Tritt nach einiger Zeit Lähmung des Darmes ein, so schaltet man wieder auf die Tyrodeflasche um, entfernt die Giftlösung aus der Rohrleitung und wäscht den Darminhalt mehrmals aus. Der Darm beginnt dann wieder zu arbeiten, vorausgesetzt, dass die Giftmenge nicht abnorm hoch war.

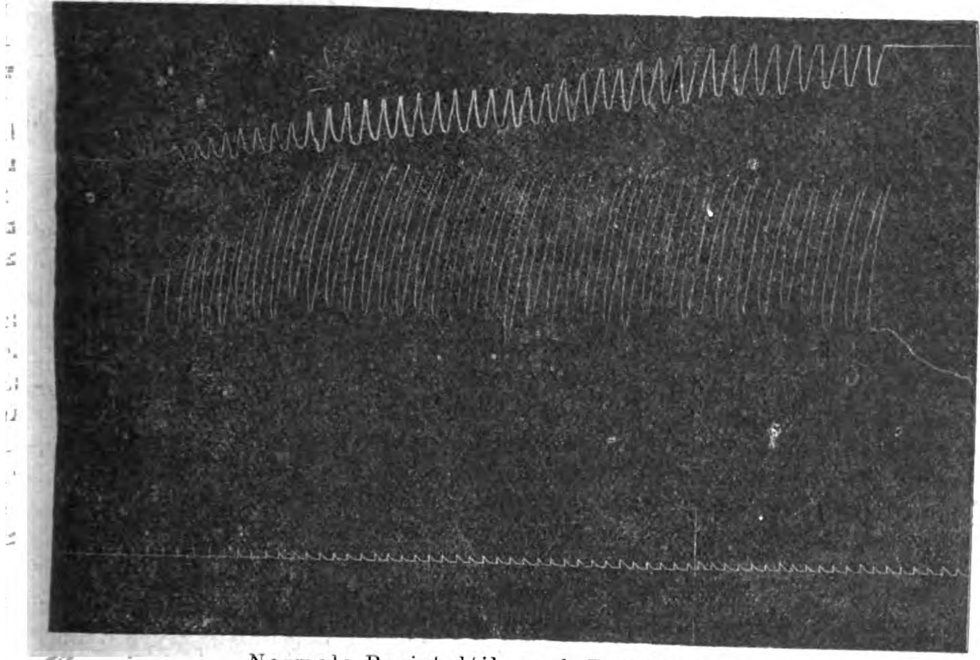
## Die Darmplethysmographie.

Die peristaltische Tätigkeit des isolierten Darmes lässt sich auch sehr gut plethysmographisch registrieren. Diesem Zwecke diente ein eigens dafür konstruierter Glasapparat (vgl. Abb. 3), dessen Handhabung sehr einfach und bequem ist.

Der Apparat besteht aus einem breiten Glaszylinder A, der oben und unten mit Gummistopfen $B_1$ und $B_2$ verschlossen ist. Im unteren Gummistopfen befindet sich ein Glasrohr (E), das mit Hahn versehen als Ausfluss gilt. Der obere Gummistopfen ist mehrfach durchbohrt. Das cökale Ende des isolierten Darmstückes kommt auf das Rohr (C), das vorher mit Tyrode gefüllt ist. Während des Aufbindens des



Abbildung 2a.



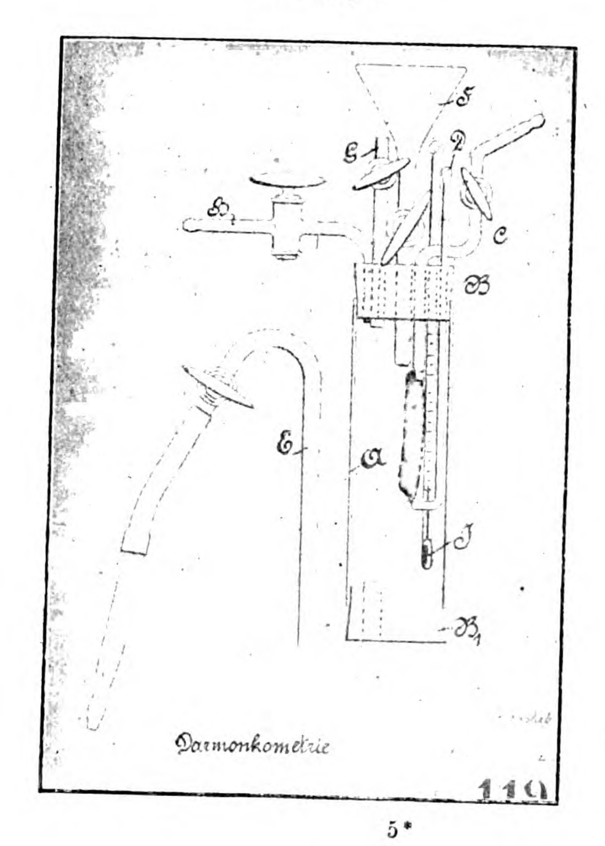
Normale Peristaltik nach Trendelenburg.
Oben: Längsperistaltik; unten: peristaltische Entleerungen.

Abbildung 2b.



Plethysmographie des Darmes.
Oben: Volumschwankungen; unten: Inhaltsschwankungen des Darmes.

Abbildung 3.








Darmes ist der Hahn geschlossen. Das zugeschnürte stomachale Ende des Darmes wird an dem verschiebbaren Glasstab (D) befestigt. Der Trichter dient zum Füllen des Gefässes, die Luft entweicht durch das Rohr (G), das seitliche Rohr (H) wird mit einer etwas gespannten Marey'schen Kapsel oder mit einem Volumrekorder verbunden.

Das Rohr (C) wird dann mit der bereits früher abgebildeten Druckflasche (G in Abb. 1) mit Hilfe von Glasröhren verbunden.

Der Versuch gestaltet sich wie folgt:

Man isoliert mit der nötigen Vorsicht ein Darmstück, bringt es unter warmer Tyrodelösung auf das Rohr (C) und taucht es sofort in das Glasgefäss, welches bereits vorher mit warmer O-gesättigter Tyrodelösung gefüllt ist, ein. Das Gefäss kommt dann in ein auf 38—39° erwärmtes Wasserbad. Der Glaszylinder wird bei entsprechender Stellung der Hähne mit warmer O-gesättigter Tyrode luftfrei gefüllt, wobei die Luft durch das Rohr (G) entweicht, und dann erst mit dem Registrierapparat verbunden. Die Füllung des Darmes geschieht durch Hebung der Druckflasche. Sobald der peristaltische Schwellenwert erreicht ist, beginnt der Darm sich zu entleeren. Die auftretenden Volumschwankungen werden durch die Kapsel wiedergegeben. Man bekommt auf diese Weise ein vollkommen getreues Bild der Veränderung der Darmfüllung. Wir haben uns davon überzeugt, indem wir die Volumschwankungen gleichzeitig mit der Marey'schen Kapsel und mit dem Rekorder registrierten. Der Zusatz der zu prüfenden Lösung geschieht so, dass man die Hähne (C und H) schliesst und bei geöffnetem Hahn (G) die Flüssigkeit durch den Trichter einfüllt. In Abb. 2b sind oben die Volumschwankungen, unten die Inhaltsschwankungen des Darmes während der Peristaltik angegeben. Wie man sieht, stimmen die Kurven vollkommen überein.

Ein gewisser Nachteil der plethysmographischen Registrierung besteht darin, dass es dabei nicht möglich ist, die Flüssigkeit fortwährend mit Sauerstoff zu versorgen. Dieser Nachteil lässt sich aber dadurch beseitigen, dass in bestimmten Zeitabständen durch das Rohr bei offenem Hahn Sauerstoff in das Bad eingeleitet wird oder die Flüssigkeit nach jedem Versuch, durch Sauerstoff gesättigt, ersetzt wird. Die Plethysmographie des Darmes mit Hilfe dieses Apparates ist für das Studium zahlreicher Probleme sehr gut geeignet, um so mehr als die plethysmographische Registrierung des isolierten Darmes bisher fast gar nicht angewendet wurde[1]).

### Eine neue Methode zur gleichzeitigen Registrierung der Längs- und Ringsmuskulatur.

Da uns die Methode von Magnus über das Zusammenspiel der beiden Muskelschichten völlig im Unklaren lässt, so gingen wir daran, eine Methode auszuarbeiten, die es erlaubte beide Muskelarten gleichzeitig an einem und demselben Darmstück zu untersuchen.

Zu diesem Zwecke wurde ein Darmsegment der Länge nach aufgeschnitten, mit Stecknadeln im Tyrodebad auf eine Korkplatte ausgespannt und ein dreieckiges Stück zurechtgeschnitten, wie nachstehende Abbildung (Abb. 4) zeigt.

Dieses Darmpräparat wurde nun in einen eigens konstruierten Rahmen (B) eingespannt. An den 3 Ecken und in der Mitte einer Seite ($B_1$) des Darmdreieckes (D) wurden 4 Faden befestigt, wovon zwei ($B_1$ und $B_3$) dazu dienen, dasselbe an den Rahmen zu befestigen. Ein Faden, in dessen Richtung z. B. die Ringsmuskulatur liegt, geht nach oben zu einem Schreibhebel (F), der andere freie Faden ($B_2$) geht über ein Rädchen und dann ebenfalls nach oben zu einem anderen Schreibhebel (E), er registriert die Längs-

1) Vgl. auch A. Edmunds, Journ. of physiol. Bd. 22.



muskulatur. Auf diese Weise ist es möglich, vom gleichen Darmstück beide Muskelarten auf der gleichen Kurve direkt übereinander registrieren zu können, wobei für beide Muskelarten gleiche Verhältnisse geschaffen sind.

Es zeigt sich nun erstens die interessante Tatsache, dass beide Schichten im gleichen Rhythmus Pendelbewegungen ausführen, die aber nicht ganz synchron ver-

Abbildung 4.

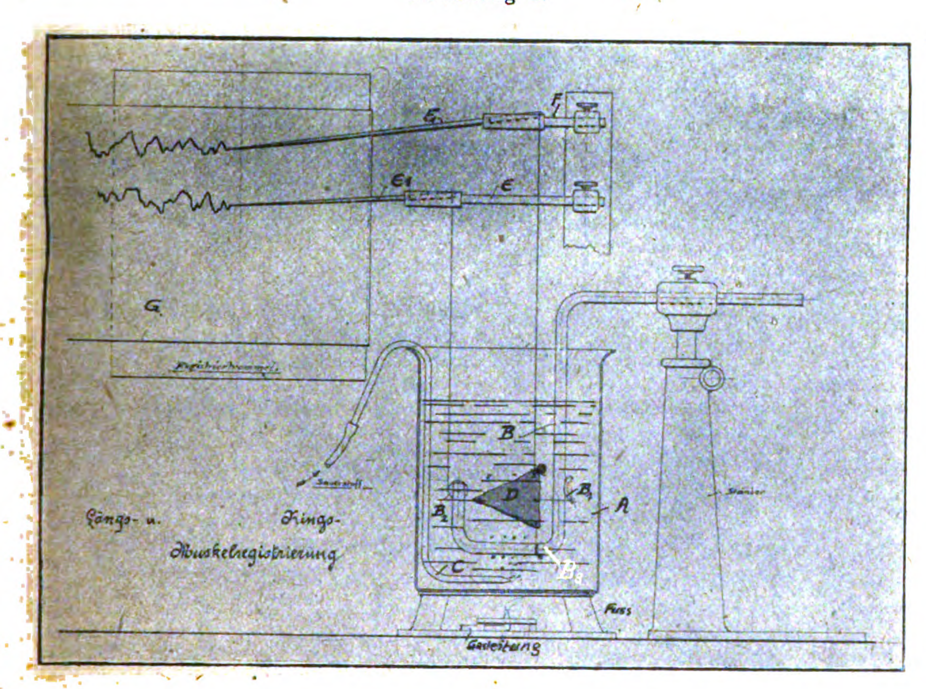
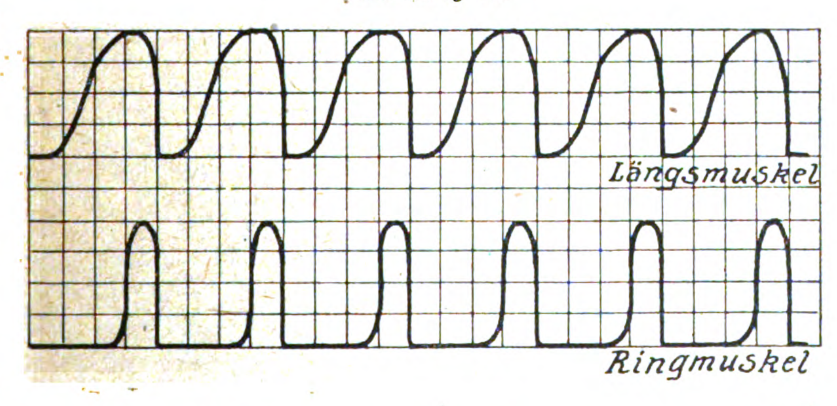



Abbildung 4a.




laufen. Zuerst setzt eine Kontraktion der Längsmuskeln ein, und wenn dieselbe beinahe ihr Maximum erreicht hat, folgt in Beschleunigung auch die Ringsmuskelkontraktion. Die Erschlaffung erfolgt bei beiden gleichzeitig. In der Vergrösserung hätten wir ungefähr folgendes Bild (siehe Abb. 4a).

Es wurde bezüglich des Synergismus von Längs- und Ringsmuskulatur von den einen behauptet, sie kontrahieren sich synchron, von den andern, sie alternieren in ihrer Tätigkeit. Mithin haben wohl beide nur zum Teil recht.



## 2. Versuche am Dünndarm des lebenden Tieres.

Die Einführung des überlebenden Säugetierdarmes [O. Cohnheim[1]), R. Magnus[2])] in die biologische Methodik hat das Studium einer grossen Anzahl von Fragen sehr gefördert. In der Tat bietet das Arbeiten mit dem überlebenden Darm viele Vorteile. Die Technik ist sehr einfach und führt in den allermeisten Fällen zum Ziel. Die mannigfachen Bewegungen des isolierten Darmes lassen jederzeit den Grad des „Ueberlebens" ohne weiteres entscheiden, — ein Umstand, der bei manchen anderen überlebenden Organen (Niere, Leber, Milz, Gefässe) nicht zu finden ist. Ja noch mehr: der isolierte Darm führt (analog dem überlebenden Herzen) seine Bewegungen nicht auf Grund von Impulsen, die er noch während des „Lebens" erhalten hat, aus, sondern diese werden von einem zwischen seinen beiden Muskelschichten eingebetteten automatischen Bewegungszentrum, dem Auerbachschen Plexus, eingeleitet und reguliert. Es lassen sich daher am isolierten Darm nicht nur myogene, sondern auch neurogene Fragen untersuchen.

Trotzdem muss man beim Versuch am überlebenden Darm immer im Auge behalten, dass ihm der zweite mächtige regulierende Faktor, das Zentralnervensystem mit seinen hemmenden und fördernden Nerven fehlt, und dass das Organstück auch seiner ausserordentlich reichen Blutversorgung und der gesamten Zirkulation beraubt ist. Die am isolierten Darm gewonnenen Ergebnisse dürfen daher nicht immer und nicht ohne weiteres auf das intakte Tier übertragen werden.

Das Ziel einer jeden biologischen Methodik besteht darin, das Versuchsobjekt unter seinen möglichst natürlichen Bedingungen für das Experiment zu erhalten. Nur aus den auf solche Art gewonnenen Versuchsergebnissen dürften Rückschlüsse auf die normale Tätigkeit des Organs und seine Beeinflussung in vivo gezogen werden.

Von diesen Gesichtspunkten ausgehend, haben wir uns bemüht, die oben diskutierten Fragen der Darmperistaltik am lebenden, möglichst unversehrten Tier zu studieren.

Abgesehen von dem teueren Röntgenverfahren und von der direkten Besichtigung der Därme in der Bauchhöhle, gibt es keine zuverlässigen Methoden, um die Peristaltik zu verfolgen. Die direkte Beobachtung der Darmperistaltik ist mit einem ziemlichen Eingriff verbunden. Sie hat auch den Nachteil, dass sie keine Registration erlaubt, und dass nur eine bereits bestehende Peristaltik beobachtet werden kann. Irgendwelchen willkürlichen Dehnungsreiz auf die Darmmuskulatur zur Erzeugung einer wirklichen Peristaltik lässt sie nicht zu.

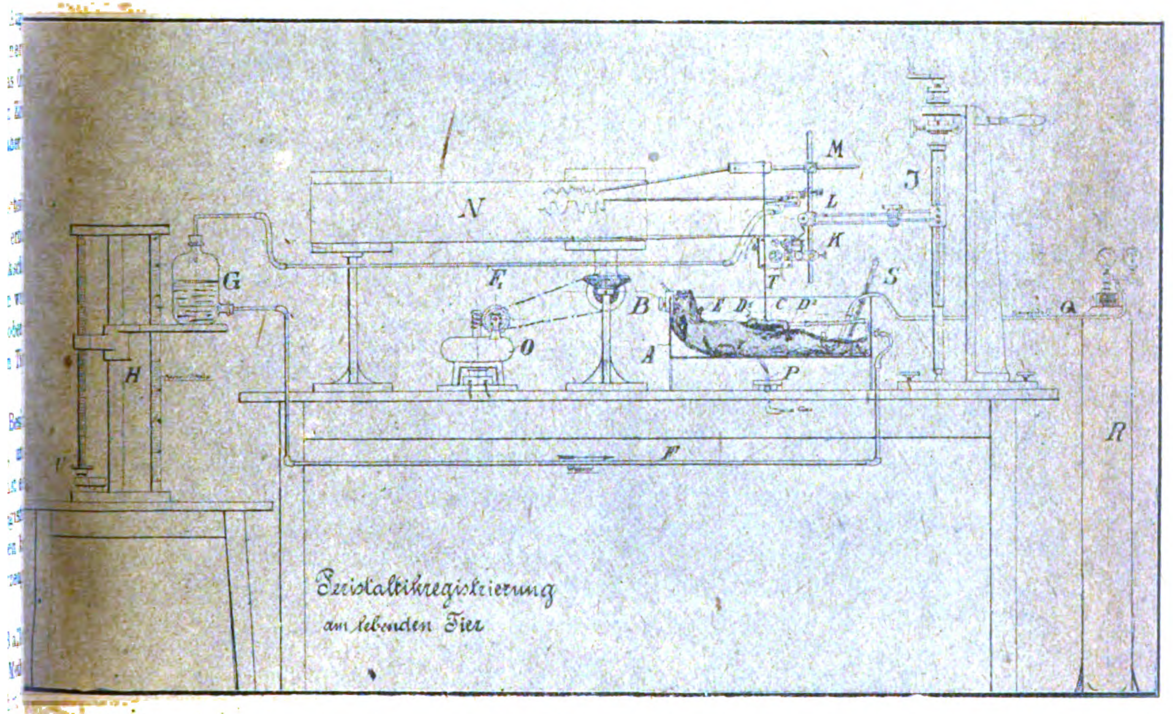
Der graphischen Aufzeichnung der Darmperistaltik sollte die sog. Ballonmethode dienen, die auf ältere Versuche von Engelmann[3]) basiert. Die Methode besteht darin, dass man in das Darmlumen einen kleinen Gummiballon einführt, der mit einem Schreibapparat in Verbindung gesetzt wird[4]). Diese ältere Methode hat eine beschränkte Anwendung gefunden. Mit Hilfe eines solchen angebundenen kleinen Ballons kann man nur über die Tätigkeit eines ganz kurzen Darmstückchens erfahren. Der Zustand der benachbarten Darmpartie, sowie die Koordination der einzelnen Darmabschnitte während der Peristaltik finden keinen Ausdruck bei dieser Registrierung. Einen wesentlichen Fortschritt bedeutet bereits die von Trendelenburg[5]) empfohlene Methode am Dünndarm in situ, doch gestattet dieselbe nur die Registrierung der Längspendelbewegungen, ist aber zum Studium der Peristaltik unbrauchbar.

1) O. Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. Bd. 38.
2) R. Magnus, Pflüger's Archiv. 1904. Bd. 102. F. N.
3) Engelmann, Pflüger's Archiv. Bd. 4.
4) Bayliss und Starling, Journ. of. physiol. Bd. 24. S. 99.
5) Trendelenburg, Zeitschr. f. Biol. 1913. Bd. 61. S. 63.

Unsere Aufgabe bestand darin, eine leicht zugängliche und zudem exakte Methodik der Peristaltikuntersuchung am lebenden Tier auszuarbeiten. Trotz einer ganzen Reihe misslungener Versuche haben wir das Problem nicht aufgegeben. Es ist uns schliesslich gelungen, eine geeignete Methode zu finden. Diese besteht im folgenden (vgl. Abb. 5):

Einem jungen narkotisierten Meerschweinchen oder Kaninchen wird die Vena jugularis präpariert. In diese kommt eine Glas oder Metallkanüle. Das Tier wird dann in einen Kasten aus Zinkblech (A) übergeführt. Der Kasten ist 28,5 cm lang, 18 cm breit, 12 cm hoch und hat einen Inhalt von 3 Litern. Im Innern des Kastens befinden sich 4 Häkchen, an welche das Tier mit Hilfe von Fäden fixiert wird. Der Kopf des Tieres liegt auf einem Kopfhalter (B, E). Das Bad wird mit Tyrodelösung von 36—37° gefüllt, und zwar soweit, dass sich das Tier, mit Ausnahme der oberen

Abbildung 5.




Thoraxpartie und des Kopfes, unter Flüssigkeit befindet. In die Flüssigkeit wird Sauerstoff eingeleitet. Die Temperaturregulierung geschieht durch einen Mikrobrenner (P). Zur besseren Einhaltung der Temperatur ist der äussere Bodenteil des Gefässes mit Asbest belegt.

Beim Aufenthalt im warmen Kasten bleiben die jungen Tiere stundenlang am Leben, ältere Tiere gehen dagegen infolge der gestörten Wärmeabgabe (Hyperthermie) leichter zugrunde, besonders wenn die Temperatur längere Zeit über 37° steht. An dem im warmen Tyrodebade aufgebundenen Tier wird mit einem scharfen Messer, vom Magen beginnend, einige Zentimeter seitlich von der Linea alba ein Hautschnitt nach unten gemacht. Entsprechend der Lage des Dünndarmes wird beim Meerschweinchen rechts, beim Kaninchen links angeschnitten. Kleinere Blutungen werden sofort gestillt. Darauf wird das Peritoneum 2—4 cm unterhalb des Magens und etwa 3—5 cm seitlich von der Linea alba durchschnitten. Der Schnitt ist nur 1 bis höchstens $1^1/_2$ cm breit. Durch die Wunde wird von selbst ein

kleineres Dünndarmstück (C) ausgepresst. Man fasst es ganz leicht mit den Fingern und zieht ein längeres Dünndarmstück aus der Bauchhöhle heraus. Der Dünndarm befindet sich während der ganzen Operation unter Flüssigkeit und erleidet keinen Luftreiz. Man sucht eine möglichst gefässarme Stelle im Mesenterium auf, durchsticht diese und führt einen Wollfaden durch. Der Darm wird dann mit der Schere angeschnitten, und zwar nur in $^1/_3$—$^1/_2$ seiner Breite. Zu tiefe, etwa bis zum Mesenterium reichende Schnitte geben Anlass zu sehr heftigen Blutungen. In das Innere des Darmes wird durch die Schnittstelle ein mit warmer Tyrode gefülltes rechtwinklig gebogenes Glasrohr ($D_1$) eingeführt. Durch den bereits vorher angelegten Wollfaden wird das Glasrohr fixiert. In einer etwa 10 cm weiten Entfernung von der ersten Schnittstelle wird in das Darmlumen in gleicher Weise eine zweite mit Tyrode gefüllte rechtwinklig umgebogene Glaskanüle ($D_2$) eingeführt. Die Kanüle wird aber in einer der ersten entgegengesetzten Richtung eingesetzt. Die am zökalen Ende befindliche Glasröhre wird unter Wasser luftfrei mittels der Leitung $F_1$ mit der Druckflasche (G) verbunden; die Kanüle am stomachalen Ende bleibt geschlossen. Die Verbindung der Druckflasche (G) mit der Kapsel (L) oder mit dem Volumrekorder, sowie die ganze übrige Apparatur ist derjenigen der früher beschriebenen analog (vgl. Abb. 2). Die Jaquet'sche Uhr registriert die Zeit auf die Kymographiontrommel (N). Die Erzeugung der Peristaltik geschieht wie früher durch allmähliche Hebung der Druckflasche (G).

Diese Versuchsanordnung gestattet aber nicht nur die Peristaltik, sondern auch die Pendelbewegungen des Darmes zu verfolgen. Die Registrierung der Pendelbewegungen geschieht in folgender Weise: Nachdem in das zu prüfende Darmstück die zwei Kanülen eingebunden und die analwärts gelegene mit der Druckflasche verbunden ist, werden die beiden Einmündungsstellen in den Darm, an quer über den Bauch des Tieres gehende, durch einfaches Einstemmen zwischen die Wände des Badkastens befestigte Holzstäbchen so fixiert, dass die beiden Punkte $D_1$ und $D_2$ stabil bleiben. Das Mesenterium des Darmes darf dabei nicht zu stark gespannt werden, auch müssen die beiden Fixationspunkte so nahe aneinander liegen, dass der dazwischen liegende Darm eine lockere Schlinge bildet. Die Fixationsstäbe müssen möglichst tief unter dem Spiegel des Bades liegen, damit die Darmschlinge beim Anziehen nicht aus dem Wasser ragt. Nun wird ein etwa 1 cm breites Stück weicher Karton so lang geschnitten, dass es etwas länger ist als der Umfang des gefüllten Darmes; unter Durchführung durch das Mesenterium bei Schonung der Gefässe wird der Karton umgelegt, die beiden Enden mittels eines Fadens vereinigt und durch ein langes Fadenende (T) mit dem entsprechenden Schreibhebel (M) verbunden. Ist diese Kartonschlinge richtig angelegt, so muss sie eine lockere Trage für den Darm bilden, die denselben nicht einengt, aber doch genügend anliegend umschliesst, um Verschiebungen zu verhindern.

Zum bequemen Anlegen der verschiedenen Registrierhebel sind diese an einem sog. Basler-Stativ (J) befestigt. Das Schleifenkymographion (N) wird mittels des horizontal rotierenden Elektromotors (O) in Bewegung gesetzt. An die Luftleitung ($F_1$) ist noch ein seitlicher Tubus angebracht (nicht abgebildet). Durch Einsetzen einer Rekordspritze kann das Luftvolumen variiert und der Hebel der Kapsel (L) beliebig hoch gestellt werden. Ein Thermometer (S) zeigt die Badtemperatur an.

Die hier beschriebene Methode hat den grossen Vorteil, dass das Peritoneum nur ganz gering verletzt wird. Die Eröffnung der Bauchhöhle dient als sehr starker Reiz, der oft die Peristaltik stillstellt [Auer[1])]. Wir hatten eine ganze Serie von Versuchen, wo bei offener Bauchhöhle die Peristaltik nicht zu erzielen war. Bei der angegebenen Schnittführung fällt dieser Reiz fast ganz weg und das ganze Ein-

1) Auer, Amer. journ. of phys. 1907. Bd. 18. S. 347.



geweide behält seine natürliche Lage, was die Untersuchung ausserordentlich erleichtert.

Die Versuchsanordnung gestattet nicht nur das eingebundene Darmstück, sondern auch die benachbarten, im Bade schwimmenden Darmabschnitte zu beobachten. Die gleichzeitige Beobachtung grosser Darmteile ist sehr wertvoll und bekräftigt die registrierten Versuchsergebnisse. Wir können die Angabe von R. Magnus[1]), „dass es beim Verdauungsrohr wie bei keinem anderen Organ notwendig ist, bei allen graphischen Registrierungen immer gleichzeitig die Inspektion mit zu Rate zu ziehen", vollauf bestätigen und auch unsererseits die Mithilfe der Augen warm empfehlen.

Der Darm erholt sich gewöhnlich ziemlich rasch von den an ihm ausgeführten Operationen und die Peristaltik tritt in den allermeisten Fällen sogar bei nicht so grosser Darmfüllung von selbst ein. Hat man eine Zeitlang die normale Peristaltik und die normalen Pendelbewegungen registriert, so geht man zur Prüfung der fraglichen Substanz über. Die Zuführung des Giftes geschieht auf dem Wege der Blutbahn durch intravenöse Injektion. Der Erfolg ist sofort an der Kurve zu sehen. Subkutane Injektionen eignen sich für die Darmuntersuchungen weniger. Subkutan eingespritzte Stoffe kommen erst nach einiger Zeit zur Wirkung und ihr Einfluss auf den Darm lässt sich daher nicht gut erkennen. Dagegen könnte es für das Studium mancher Fragen der Resorption vorteilhaft sein, den Stoff mit der Darmschleimhaut in Berührung zu bringen. Man wird dann die Lösung der fraglichen Substanz als Füll- und Druckflüssigkeit wählen, wie es ähnlich früher für den isolierten Darm in Abb. 1 und 2 beschrieben wurde.

Dass man den zu prüfenden Körper auch zum Tyrodebad zusetzen kann, braucht wohl nicht besonders hervorgehoben zu werden.

Die Ausführung des ganzen Versuches ist einfach, doch ist sein Gelingen von einer Reihe von Faktoren abhängig.

Erstens muss der Darm sehr sorgfältig behandelt werden. Zu starke Spannungen führen zum Zerreissen der Blutgefässe im Mesenterium und zum Auftreten sehr unangenehmer Blutungen. Bei richtiger Handhabung bleibt aber das Tyrodebad ganz farblos und durchsichtig, während Blutungen noch deshalb unangenehm sind, weil sie eine Trübung der Flüssigkeit und somit eine Verdunkelung des Gesichtsfeldes bewirken.

Zweitens muss auch für die richtige Lagerung des Darmes Sorge getragen werden. Es ist auf event. Verdrehungen und Zuschnürungen des Darmstückes zu achten. Ist der Darminhalt nach einiger Zeit bluthaltig geworden, so wäscht man ihn mit warmer Tyrode aus. Zu diesem Zwecke genügt das Aufmachen der stomachalen Glasröhre und eine geringe Hebung der Druckflasche. Auch sonst kann man solche Waschungen von Zeit zu Zeit ausführen. Wir haben gewöhnlich zu Beginn des Versuches den Darminhalt nicht ausgewaschen.

Vor allem muss der Tonus des Darmes erhalten werden. Der Darm soll daher nicht mit Luft in Berührung gebracht werden. Auch jeder Eingriff, der den Darmtonus schwächen kann, wie zu starke Belastung, Reibung usw. muss vermieden werden. Bei gutem Tonus braucht auch die Füllung nicht sehr hoch zu sein und der Darm arbeitet dann sehr regelmässig.

Gewöhnlich hatte der Darm in unseren Versuchen einen ziemlich guten Tonus. Nur in einzelnen Fällen mussten wir von einem den Darm anregenden Mittel Gebrauch machen. Als solches hat sich als nie versagend das Orypan liquid. „Ciba" erwiesen. Eine intravenöse Injektion von $^1/_2$ ccm Orypan liquid. bewirkte eine starke Tonuszunahme und den Eintritt der Peristaltik. Darauf entwickelte sich eine ganz normale Tätigkeit des Darmes und die anderen Substanzen konnten geprüft werden.

1) Magnus, Handbuch d. physiol. Meth. von R. Tigerstedt. Bd. 2. S. 120.

## Zusammenfassung.

1. Für die Prüfung der Opiumalkaloide erweist sich der isolierte Dünndarm des Warmblüters als gut geeignet. Besonders wertvolle Dienste leisten dabei die neuerdings von Gayda und Trendelenburg angegebenen Methoden der Darmregistrierung.
2. Das Opium und seine Alkaloide wirken auf den in situ befindlichen und den isolierten Darm nicht genau gleich. Da aber die Opiumwirkung intra vitam die pharmakologisch und praktisch interessantere ist, so wurde eine neue Methode ausgearbeitet, welche es gestattet, am lebenden, wenig verletzten Tier (Meerschweinchen, Kaninchen usw.) sowohl die Peristaltik, als auch die Pendelbewegungen des Darmes zu registrieren.

   Die Methode ist zuverlässig und erlaubt die Ausführung mehrerer Vergleichsversuche am gleichen Tier. Die Einführung des Giftes kann dabei sowohl parenteral oder enteral, d. h. direkt ins Darmlumen erfolgen.
3. Die peristaltische Tätigkeit des isolierten Darmes lässt sich auch plethysmographisch gut verfolgen.
4. Die Rings- und Längsmuskulatur des Darmes wird durch Opiumalkaloide quantitativ verschieden beeinflusst, woraus sich scheinbar ein qualitativ verschiedenes Verhalten ergibt.

   Durch passende Präparation eines dreieckigen Darmstückes gelingt es, die Tätigkeit der Rings- und Längsmuskulatur gleichzeitig zu registrieren und ihre Beinflussung durch pharmakologische Substanzen zu beobachten.

---

## Literaturzusammenstellung.

1) Abelin, Zeitschr. f. Biologie. 1917. — 2) Auer, Amer. journ. of physiol. 1917. Bd. 18. S. 345; Zentralbl. f. Physiol. 1906. Bd. 20. S. 614. — 3) Bayliss, W. M. und E. H. Starling, Journ. of physiol. 1899. Bd. 24. S. 99; Ebenda. 1900/01. Bd. 26. S. 107. — 4) Cohnheim, Zeitschr. f. Biol. 1899. Bd. 38. S. 432. — 5) Edmunds, Journ. of physiol. Bd. 22. — 6) Engelmann, Th.W., Pflüger's Archiv. Bd. 4; Ebenda. 1869. Bd. 2. S. 248. — 7) Gayda, Pflüger's Archiv. Bd. 151. S. 408. — 8) Magnus, Handbuch d. physiol. Meth. von R. Tigerstedt. Bd. 2. S. 120; Arch. f. Physiol. 1906. Bd. 115. S. 316; Ebenda. 1908. Bd. 122. S. 210; Münch. med. Wochenschr. 1907/II. S. 1421; Pflüger's Archiv. Bd. 102. S. 349; Münch. med. Wochenschr. 1907/II. S. 1421; Ergebn. d. Physiol. Bd. II/2. S. 637; Pflüger's Archiv. Bd. 108. S. 1; Ebenda. 1906. Bd. 111. S. 152; Ebenda. 1908. Bd. 123. S. 95; Ebenda. 1904. Bd. 103. S. 515; Ebenda. 1905. Bd. 108. S. 1; Ebenda. 1908. Bd. 122. S. 261; Schmiedeberg's Archiv. 1903. Bd. 50. S. 86. — 9) Nothnagel, Beitr. z. Physiol. des Darmes. 1882. Bd. 88. S. 1; Beitr. z. Physiol. u. Pathol. des Darmes. Berlin 1884; Archiv f. pathol. Anat. Bd. 89; Vgl. Archiv. Bd. 87. — 10) Spitzer, W., Archiv f. pathol. Anat. 1891. Bd. 123. S. 593. — 11) Streuli, Zeitschr. f. Biologie. — 12) Trendelenburg, Ebenda. 1913. Bd. 61. S. 63; Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 81. S. 55.

Ein vollständiges Literaturverzeichnis über das ganze Gebiet folgt am Schluss der II. Mitteilung.

---



VI.

Aus dem pharmakologischen Institut Bern (Direktor: Prof. Dr. E. Bürgi).

# Beiträge zum Opiumproblem.

Von

Priv.-Doz. Dr. med. **Fr. Uhlmann** und Priv.-Doz. Dr. phil. **J. Abelin.**

## Die Wirkung des Opiums und seiner Derivate auf den Darm.

### II. Mitteilung.

(Hierzu Tafeln II—V.)

Schon seit langem hat man einen Unterschied in den Indikationen zwischen Opium und seinem Hauptalkaloid, dem Morphium, gemacht; denn tatsächlich weiss jeder Praktiker, dass ihre Wirkung am Menschen nicht identisch ist. Eine grosse Anzahl Autoren haben sich denn auch seit Jahren mit der Opiumfrage beschäftigt und man muss trotzdem eingestehen, dass wir noch recht wenig weit gekommen sind, weil fast jeder etwas anderes gefunden zu haben glaubte. Man sollte meinen, dass es gelingen würde, das chemisch ziemlich genau definierte Morphium auch pharmakologisch abzuklären; dem ist aber absolut nicht so.

Hier über die ganze Opiumfrage zu referieren, ist uns zurzeit nicht möglich, und so ziehen wir es vor, einen besonders wichtigen Teil davon genauer zu besprechen, nämlich die Frage der Wirkung des Opiums und seiner Alkaloide auf den Dünn- und Dickdarm von Mensch und Tier, nachdem wir in einer I. Mitteilung[1]) die Versuchstechnik genauer erörtert haben. Allerdings werden wir mitunter gezwungen sein, auch andere Fragen nebenbei zu streifen.

Von den ältesten Arbeiten wären zu nennen diejenigen von Nasse, Gschweidlen, Witkowski, Frohmüller, Salvioli, Legres und Onimos u. a. Die erste gründlichere Arbeit auf diesem Gebiete erschien 1884 von Nothnagel. Zwar haben sich schon andere Forscher mit dieser Materie befasst, aber alle diese älteren Untersuchungen ergaben sehr widersprechende Resultate und waren zum Teil wenigstens mit einer so fehlerhaften und primitiven Methodik ausgeführt, dass sie heute nur mehr historisches Interesse haben. Die Arbeit von Nothnagel aber wurde Jahrzehnte hindurch als massgebend betrachtet und vieles dürfte auch heute noch zu Recht bestehen.

Besondere Schwierigkeiten stellten sich den experimentellen Untersuchungen am Darm entgegen, weil allen Methoden mehr oder weniger

1) Diese Zeitschr. Bd. 21. S. 56.



unberechenbare Fehler anhafteten und die von den verschiedenen Autoren erhaltenen Resultate alle möglichen Theorien zuliessen. Nothnagel kam zu der Anschauung, dass Morphin in mässigen Dosen die zentrale Hemmung verstärke, wobei er allerdings die Möglichkeit der Beeinflussung peripherer, im Darm gelegener Nervenelemente zugeben musste. Er glaubte, dass es sich dabei um die Endapparate des Splanchnikus handle, welche nach Art der sensiblen Nerven durch Anästhetika gelähmt würden. Zu ähnlichen Anschauungen waren auch Pal und Berggrün gekommen, welche ein zentrales, in der Medulla oblongata gelegenes Darmhemmungszentrum annahmen, welches durch Opium gereizt würde. Eine weitere Stütze für die Theorie der zentralen Hemmungswirkung brachte sodann die sehr einlässliche Arbeit von Spitzer. Derselbe unterschied an der Opiumwirkung auf den Darm zwei Komponenten, nämlich die schmerzstillende, anästhesierende und die Peristaltikhemmung. Spitzer prüfte beide an lebenden laparotomierten Fröschen. Er kam zu dem Resultat, dass sowohl Opium wie Morphium allein nach beiden Richtungen wirken. Einen Unterschied in der Wirkung zwischen beiden will er nicht gesehen haben. Dass das Opium nur entsprechend seinem Morphingehalt wirke, war zu dieser Zeit die allgemeine Ansicht.

Spitzer fand ferner, dass Tiere ohne Zentralnervensystem viel leichter am Darm erregbar sind. Opium, vor der Operation gegeben, verhindert die zentral ausgelöste Peristaltik ebenso wie diejenige beim Erstickungstod. Nun hat aber Bokai nachgewiesen, dass das Erstickungsblut peripher am Darm angreift, also hat Opium wenigstens einen seiner Angriffspunkte auch am Darm selbst.

Jakoby, Schmiedeberg, Pohl, Dixon u. a., welche die Resultate von Nothnagel nachprüften, konnten dieselben nicht bestätigen. Pal sah sowohl von Morphium wie Opium am intakten Tier nur Erregung des Darmes und keine Hemmung. Somit war man wieder gleich klug wie zuvor, d. h. man wusste nichts Sicheres über die Wirkung des Opiums.

So vergingen wohl über 10 Jahre, ohne dass man sich von kompetenter Seite wieder an das Problem heranwagte. Die ersten Arbeiten, welche sich neuerdings einlässlich damit beschäftigten, und neue Gesichtspunkte und damit einige Klarkeit brachten, waren diejenigen von Magnus. Derselbe ging in erster Linie daran, die Arbeiten von Nothnagel und Spitzer gründlich nachzuprüfen, wobei er deren Ergebnisse nicht bestätigen konnte. Er experimentierte weiterhin an Katzen, bei denen er durch langdauernde Milchernährung Durchfall erzeugt hatte. Mit Morphium konnte er einen Stillstand derselben bewirken. Den Beweis, dass der peristaltikhemmende Reiz nicht auf dem Weg über den Splanchnikus zum Darm gelange, erbrachte er dadurch, dass er den ganzen Splanchnikus in seinen postganglionären Fasern durchschnitt und degenerieren liess. Die Tiere, welche diesen Eingriff gut vertrugen, reagierten nachher auf Morphium wie normale. Magnus fand allgemein, dass erst grössere Dosen Morphium, 3—4 cg, eine deutliche Wirkung auf die Peristaltik ausübten. Hirsch hatte nach Morphium zuerst eine Verzögerung der Magenentleerung an Hunden festgestellt.



Mit Hilfe des Röntgenverfahrens glaubte Magnus festgestellt zu haben, dass die stopfende Wirkung des Morphiums hauptsächlich auf einer Kontraktur am Pylorus beruhe, die die Speisen im Magen zurückhält. Diese Befunde wurden später noch zum Teil von ihm selbst in Verbindung mit Cohnheim, als auch von manchen Autoren, wie Zunz, Rodari, v. d. Velden und Arnsperger, bestätigt und sind zum Teil heute noch als richtig anerkannt.

In anderer Richtung ging Padtberg bei seinen Untersuchungen vor. Vorerst konnte er die Befunde von Magnus in Bezug auf die Retention im Magen nicht bestätigen, wohl aber konstatierte er in Uebereinstimmung mit Magnus die stopfende Wirkung des Opiums und Morphiums auf den Darm, indem er sie an Tieren prüfte, denen er mittels Koloquinthen Durchfall erzeugt hatte.

Ausser der reinen Motilitätsbeeinflussung interessierte die Forscher aber besonders auch der Einfluss auf die Sekretion der Drüsen des Magendarmtraktus und die Resorption des flüssigen Darminhaltes. Bickel und Pinkussohn hatten gefunden, dass Morphium die Pankreassekretion steigert, Opium aber herabsetzt. Riegel sah bei Morphium eine Steigerung der Magensekretion nach anfänglicher Hemmung. Padtberg, welcher ebenfalls in dieser Richtung prüfte, fand, dass sowohl Morphium als Opium die durch Koloquinthen hervorgerufene Darmexsudation herabsetze, wobei Opium stärker wirke. Zu noch anderen Resultaten kamen Cohnheim und Modrakowski. Also auch in dieser Beziehung die grösstmöglichste Verwirrung.

Popper und Popper und Fränkel experimentierten am isolierten Darm nach der Methode von Magnus und kamen zum Schlusse, dass die Alkaloide der Phenanthrengruppe (Morphium, Thebain, Kodein) die Pendelbewegungen und den Tonus des Darmes erregen. Die Gruppe der Isochinolinreihe wirke tonusherabsetzend. Morphium wirke auf Längs- und Ringsmuskulatur erregend, Opium auf die Ringsmuskeln wie Morphium auf die Längsmuskeln, dagegen tonusherabsetzend und hemmend auf die Pendelbewegungen. Zu ähnlichen Ergebnissen war früher schon Pal gekommen.

Zehbe, welcher die Resultate von Magnus nachprüfte, kam zu wesentlich anderen Resultaten. Er fand erstens, dass die Magenzeit durch Morphium nicht verlängert werde, auch Opium wirke nicht anders; stärker gehemmt werde der Dünndarm und noch stärker das Coecum.

Das Jahr 1909 zeitigte zwei Ereignisse, welche in der Aerztewelt berechtigtes Aufsehen hervorriefen. Das erste knüpft sich an den Namen von Bürgi, welcher seine grundlegende Arbeit über das sog. „Potenzierungsgesetz“ bei Arzneikombinationen publizierte; wir setzen dasselbe hier als bekannt voraus.

Nicht weniger aufsehenerregend war die Einführung des „Pantopon“ durch Sahli; war es damit doch zum ersten Male gelungen, die hauptsächlichsten Alkaloide des Opiums in wasserlöslicher, subkutan injizierbarer Form zu erhalten.

Es ist nicht verwunderlich, wenn in der Folgezeit sich die Arbeiten auf dem Gebiete des Opiumproblems fast ausschliesslich mit den oben erwähnten zwei Fragen beschäftigten. Dieselben wirkten denn auch der-

massen befruchtend auf die Forscher, dass eine Unmenge von Publikationen erschienen, welche sich mit der einen oder anderen derselben befassten. Wir wollen nur erwähnen, dass aus Bürgi's Institut nicht nur Arbeiten über das Potenzierungsgesetz, sondern besonders auch über das Pantopon erschienen. Von den diesbezüglichen Arbeiten seien genannt diejenigen von Bürgi, Brüstlein, Haeni, Schwester, Cohnheim, Modrakowski, Rodari, Arnsperger, Döbeli, Ewald, Bergien, Wertheimer, Raffalovich, Barth, Stierlin, Schapiro, Winternitz, Zweifel, Lindemann, Madelung, Zeelen, Fühner, Jaschke, Umanski, Bojarski, Rappoport, Ischisaki u. a.

Als wesentliches Gesamtergebnis darf wohl hervorgehoben werden, dass man fast allgemein bei Kombinationen von Narcoticis der Fettreihe mit Opium oder seinen Derivaten eine deutliche Potenzierung erhielt. Gestützt auf die Untersuchungen von Popper und Popper und Fränkel hätte man glauben können, dass sich eine Potenzierung auch bei Kombinationen von Alkaloiden der Isochinolin- mit der Phenanthrengruppe nachweisen liesse, doch dem scheint nicht so zu sein. Allerdings glaubte Straub 1912 gefunden zu haben, dass eine Potenzierung bestehe bei einer Kombination von Morphium und Narkotin in Form einer Doppelverbindung der beiden Mekonate. Er empfahl dieses Präparat unter dem Namen Narkophin. Auch hierüber erscheinen eine Reihe von Arbeiten, besonders aus der Straub'schen Schule.

Ferner seien hier erwähnt die Arbeiten von Stalowski, Schlimpert, Zehbe, Eisner, Jaschke u. a.

So interessant alle diese Arbeiten aus der Pantoponperiode auch sind, so muss man doch sofort zugeben, dass nur wenige Tatsachen unumstritten bewiesen wurden. Die Ergebnisse der Forschung sind, soweit es sich um die Frage der pharmakologischen Wirkung der Opiumalkaloide handelt, grösstenteils so widersprechend, dass man das Problem eher verwirrt als vereinfacht hat. Kaum glaubte man auf Grund eingehender und scheinbar einwandfreier Untersuchungen zu einer sicheren Basis gelangt zu sein, kam schon wieder ein anderer, der ebenso einwandfrei das gerade Gegenteil nachwies. Vor allem blieb die alte Streitfrage, ob Morphium und Opium prinzipiell verschieden wirken, ungelöst. Das von Popper und Popper und Fränkel beobachtete Verhalten der verschiedenen Alkaloide des Opiums auf den isolierten Darm konnte leider auch nicht durchweg bestätigt werden. Der heutige Stand ist deshalb verworrener denn je, wenigstens soweit es sich um die Darmwirkung handelt, welche weitaus die komplizierteste Frage des ganzen Problems darstellt. Auch die Prüfung des sog. Potenzierungsvermögens nach dem Gesetz von Bürgi brachte nicht einstimmige Resultate, wie aus den Arbeiten von Straub, Meissner, Bürgi u. a. hervorgeht. Der Grund dieser Unstimmigkeiten liegt wohl zum grossen Teil darin, dass die verschiedenen Autoren vielfach ganz verschiedene Präparate in Händen hatten, und dass auch die Methoden meist recht verschieden und teils auch unzulänglich waren.

So lagen die Dinge, als Gayda (1913) und Trendelenburg (1917) Methoden publizierten, welche zum ersten Male gestatteten, die am

meisten interessierende Darmperistaltik nach Belieben zu erzeugen und zu registrieren. Diese Methoden und auch die von uns eingeführte Peristaltikregistrierung am lebenden Tier sind in unserer ersten Mitteilung beschrieben. Wir wollen hier nur bemerken, dass beide Autoren offenbar unabhängig von einander zu der gleichen Technik gelangten. Beide benützten den hydrostatischen Druck auf das Darminnere, um denselben zur peristaltischen Tätigkeit zu reizen.

Besonders Trendelenburg hat denn auch nebst verschiedenen anderen Substanzen die Opiumalkaloide mit seiner neuen Methode durchgeprüft und hat Resultate erhalten, welche im grossen und ganzen mit denjenigen von Magnus übereinstimmten. Da er aber bei den verschiedenen Tierarten (Kaninchen, Katzen, Hunden, Meerschweinchen usw.) mit gleichen Dosen eines Alkaloides zum Teil völlig konträre Resultate erhielt, so glaubte er die Behauptung aufstellen zu müssen, dass es nicht eine allgemeine Pharmakologie des Darmes gebe, sondern, dass der Darm verschiedener Tierspezies auf Opiumalkaloide nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ anders reagiere. Mithin sollte man von den Resultaten der einen Spezies keine Rückschlüsse auf die allgemeine Wirkung ziehen dürfen. Unter den Opiumalkaloiden sollten aber nicht alle diese Eigentümlichkeiten zeigen, sondern nur einzelne, so besonders das Morphium, welches den Kaninchendarm z. B. nur erregt, während der Meerschweinchendarm gelähmt wird. Dies ist unseres Erachtens von so fundamentaler Bedeutung für die ganze Physiologie und Pharmakologie, dass es sich wohl lohnen würde, weitere Versuche in dieser Richtung anzustellen. Wir wollen hier nur auf die unzweifelhaft bestehende verschiedene Empfindlichkeit der verschiedenen Tierarten den Opiumalkaloiden gegenüber aufmerksam machen. Mit besonderem Nachdruck wollen wir auch auf die von uns so häufig beobachtete Tatsache hinweisen, dass je nach der angewandten Dosis das gleiche Opiumalkaloid bald erregend, bald lähmend wirkt. Vielleicht könnte auch darin das verschiedene Verhalten der Tierarten seine Erklärung finden, worauf wir am Schlusse nochmals zurückkommen werden.

## Unsere eigenen experimentellen Versuche.

Nach allem früher Gesagten schien es uns in erster Linie wichtig, gestützt auf die neuen Ergebnisse von Trendelenburg und mittels der bekannten, sowie mit der von uns selbst für das lebende Tier ausgearbeiteten Methode, womöglich noch tiefer in den Mechanismus sowohl der physiologischen Darmtätigkeit als auch der pharmakologischen Wirkung verschiedener Medikamente einzudringen.

### Das Opium und einige seiner Präparate.

In erster Linie erschien es uns angezeigt, das Opium selbst, d. h. das Gemenge von etwa 30 der verschiedensten Alkaloide zu prüfen, und zwar nicht nur die Droge, die sich zu derartigen Versuchen weniger eignet, sondern auch alle uns zugänglichen, mehr oder weniger vollkommenen Ersatzpräparate. Ausserdem wurden auch die Wirkungen



sämtlicher uns zugänglicher Einzelalkaloide des Opiums untersucht. Es wurden geprüft Morphin, Kodein, Papaverin, Narcotin, Narcein, Dihydromorphin, Allylmorphin, Dihydrocodein, Thebain, Kryptopin, Dionin usw. Die Wirkung dieser Einzelalkaloide wird in einer dritten Mitteilung behandelt. Hier sollen nur unsere Versuchsergebnisse mit dem Opium und seinen Präparaten besprochen werden. Unsere Untersuchungen erstreckten sich hauptsächlich auf nachstehende Präparate: Extr. Opii aquos. sicc., Tinct. opii simpl. Ph. H. IV, Pavon „Ciba", Mecopon „Zyma", Pantopon „Roche", Narcophin, Laudanon I u. II, Sedasolo. Leider war es uns infolge der Zeitumstände nicht möglich noch weitere Opiumersatzpräparate heranzuziehen, vielleicht werden wir dies später nachholen können. Indessen glauben wir nicht, dass die Ergebnisse unserer Untersuchungen durch diesen Umstand wesentlich beeinträchtigt werden. Die oben erwähnten Präparate sind bis auf das Pavon wohl allgemein bekannt, über das Pavon „Ciba", das „Sedasolo" und das „Mecopon" glauben wir dem Leser einige Orientierungen schuldig zu sein:

Das Pavon ist ein neues von der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel (Dr. Gams und Mitarbeiter), nach neuem Verfahren hergestelltes Opiumpräparat, das sich vor ähnlichen Präparaten des Handels vor allem durch seinen relativ geringen Gehalt an Morphium auszeichnet. Während die meisten anderen Mittel 50 pCt. Morphium enthalten, hat Pavon nur 23 pCt. d. h. etwa das Doppelte einer guten Opiumdroge. Es besitzt ausserdem die Nebenalkaloide ebenfalls im natürlichen Mischungsverhältnis und grösstenteils in ihrer natürlichen Bindung an Mekonsäure; nur wenige sind an andere Säuren gebunden. Ausser den bekannten Alkaloiden sind noch gewisse Substanzen aus dem Opium herübergenommen, die nach den neuen Untersuchungen in Bürgi's Institut von Umanski für die Opiumwirkung nicht ohne Bedeutung sind. Pavon stellt ein gelbliches, in Wasser ohne Zusatz leicht lösliches Pulver dar. Die Lösungen sind hellgelb gefärbt, werden aber beim Erhitzen rot unter Veränderung. Pharmakologisch und klinisch wurde das Pavon als allen ähnlichen Präparaten wenigstens ebenbürtig, in manchen Beziehungen sogar überlegen gefunden. Es soll vor allem die krampflindernde Wirkung des Opiums in verstärktem Masse besitzen, soll keine unangenehmen Nebenerscheinungen (Benommenheit, Brechen usw.) verursachen und beeinflusst nach den Untersuchungen von Jenni im Berner Physiologischen Institut das Atemzentrum in therapeutischen Dosen nicht. Soweit über Pavon „Ciba."

Alle anderen Präparate erfordern unserer Ansicht, weil allgemein bekannt, nach keine weiteren Erläuterungen. Wir können höchstens erwähnen, dass das Sedasolo eine italienische Nachahmung des Pantopons darstellt.

Mecopon „Zyma" ist ein erst in jüngster Zeit aufgetauchtes Präparat, das bezüglich Morphiumgehalt gleich zusammengesetzt ist wie Pantopon, es sollen die Alkaloide aber angeblich alle an Mekonsäure gebunden sein; es konnte von uns nur überprüft werden.



1. Versuche am überlebenden isolierten Darm nach Magnus.

a) Am Kaninchendarm. Da fast alle früheren Versuche am isolierten Darm nach dieser bekannten Methode ausgeführt wurden, so glaubten auch wir der Vollständigkeit halber, diese Versuche wiederholen zu müssen. Zudem ist sie wohl die Methode der Wahl zur Prüfung der sogenannten „Längspendel".

Wie wir einleitend bemerkten, ist es immer noch eine umstrittene Frage, ob Opium auf den Darm prinzipiell anders wirke als sein Hauptalkaloid, das Morphium; wir verweisen hier nur nochmals kurz auf die diesbezüglichen Arbeiten von Spitzer, Gottlieb und v. d. Eekhout, Magnus, Padtberg, Hesse, Neukirch, Takahashi, Zeble, Meissner usw., ohne näher auf ihre teils ganz widersprechenden Resultate einzutreten. Die ganze Situation wird noch besonders dadurch verwirrt, dass man vielfach mit grundverschiedenen Methoden und an verschiedenen Tierspezies experimentierte.

Es ist eine alte Erfahrungstatsache, dass sich verschiedene Tierarten gegenüber gewissen pharmakologischen Agentien sehr verschieden verhalten; viele zeigen eine abnorme Empfindlichkeit, andere scheinen gegen die stärksten Gifte fast immun zu sein.

Um nun zu unseren Untersuchungen am isolierten Kaninchendarm zurückzukehren, so erwiesen sich uns alle untersuchten Opiumpräparate (exklusive die Einzelalkaloide) durchwegs als lähmende Gifte für die normalen Pendelbewegungen. Dieselben nehmen je nach dem verwendeten Präparat und den angewandten Dosen mehr oder weniger rasch an Höhe ab und können gänzlich ausbleiben, dabei sinkt auch der mittlere Tonus beträchtlich. Erneuerung des Bades mit frischer Tyrodelösung vermag das Darmstück noch zu retten, sofern man die maximale Wirkung nicht zu lange andauern lässt. Nun wirken aber lange nicht alle Opiumpräparate gleich stark auf die Längspendel und den Tonus ein, sondern es sind teilweise sehr deutliche Unterschiede vorhanden. Pavon wirkt bei empfindlichen Darmpräparaten bereits in ganz enormen Verdünnungen, 1 : 1000000 noch deutlich lähmend, Kurve 1 (Taf. II); Dosen von 1 : 100000 zeigen stets deutliche Wirkung. Mit zunehmender Konzentration des Medikamentes im Bad, Kurve 2 (Taf. II), steigert sich auch die paralysierende Wirkung, so dass grosse Dosen, wie z. B. 1 : 10000, oder gar 1 : 1000, Kurve 3 u. 4 (Taf. II), den Darm sozusagen momentan hemmen.

Aehnlich wie Pavon, wenn auch in der Stärke schwächer, verhielten sich der Reihe nach: Narkophin, Mecopon, Pantopon, Tinct. und Extr. opii, Sedasolo, Laudanon I und II. Pavon wirkte ungefähr halb so stark lähmend wie Papaverin (vgl. Kurven 5—12, Taf. II).

Eine erregende Wirkung konnten wir nur bei einzelnen Präparaten, und nur bei gewissen Dosen, welche relativ hoch waren, konstatieren. Wir werden auf diese Erscheinungen später noch zurückkommen.

b) Am Meerschweinchendarm. Da der Meerschweinchendarm normaler Weise nur minimale Pendelbewegungen macht, so war von der Prüfung auf deren Beeinflussung nicht viel zu erwarten. Wir beschränkten uns deshalb darauf, nur den Tonus genauer zu untersuchen. Derselbe ist oft sehr gering, so dass man ihn künstlich durch Zusatz von etwas Pilokarpin oder Orypan steigern muss. Es zeigte sich nun bei der Prüfung der Opiumderivate, dass nur ausnahmsweise durch grosse Dosen ein merklicher Einfluss auf den natürlichen Tonus zu konstatieren war. Wenn das Darmstück einen genügenden Tonus besitzt, so finden wir in voller Uebereinstimmung mit den Versuchen am Kaninchendarm, dass kleine und mittlere Dosen von Opium den Tonus herabsetzten, grosse Dosen erregen, um später zu lähmen. Die Reihenfolge der Wirksamkeit bezüglich Tonusherabsetzung konnte auch auf diese Weise bestätigt werden (Kurve 13, Taf. II).





2. Versuche mit gleichzeitiger Registrierung von Rings- und Längsmuskulatur nach Uhlmann.

Es war für uns interessant festzustellen, ob die Beobachtung von Pal, Popper und Popper und Fränkel richtig sei, welche behaupteten, dass Morphium die Längs- und Ringsmuskulatur errege, wogegen Opium nur die Ringsmuskulatur errege, die Längsmuskeln dagegen lähme. Wir konnten feststellen:

Morphium lähmt in ganz kleinen Dosen beide Muskelsysteme, doch ist die diesbezügliche wirksame Breite gering; mittlere und grosse Dosen Morphium erregen. Opium wirkt prinzipiell gleich, aber quantitativ verschieden. Die wirksame Breite (für Darmhemmung) ist hier viel grösser; mittlere Dosen lähmen noch. Das Bild wird dadurch getrübt und verwirrt, dass die beiden Muskelschichten nicht gleich empfindlich sind. Die Beobachtung von Popper und Fränkel erklärt sich wohl daraus, dass die Ringsmuskulatur relativ viel empfindlicher ist als die Längsmuskulatur; sie wird bereits bei kleinen Dosen gelähmt, aber ebenso bereits früher erregt als die Längsmuskel. So ist es wohl möglich (und wir konnten solche Fälle sehen), dass eine Dose die Ringsmuskel bereits erregt, während die Längsmuskeln noch gelähmt sind (vgl. Kurven 14—17, Taf. II, Kurven 18—20, Taf. III). Die Dosen sind nun absolut keine konstanten, d. h. der Darm reagiert nicht nur von Tier zu Tier verschieden, sondern auch das einzelne Darmstück ändert seine Empfindlichkeit, wenn längere Zeit damit gearbeitet wird, und zwar werden die Darmsegmente merkwürdigerweise meistens empfindlicher, so dass sie auf Dosen reagieren, welche am Anfang unwirksam waren; die Erregbarkeit nimmt unter der Einwirkung der Opiumderivate zu. Ganz besonders ausgesprochen ist dies bei Morphium der Fall. Wenn man sich diese Tatsachen alle vergegenwärtigt, so wird man leicht einsehen, mit welchen Schwierigkeiten der Experimentator stets zu kämpfen hat, und wie vorsichtig er in der Bewertung seiner Resultate sein muss.

3. Versuche am Darm in situ nach Trendelenburg (alt).

a) Am Kaninchendarm. Diese Methode hat vor allem den eminenten Vorteil, dass sie gestattet, die Medikamente auf natürlichem, physiologischem Wege an den Ort der Wirkung gelangen zu lassen. Die dabei gewonnenen Resultate dürften wohl eher den Verhältnissen am Menschen entsprechen. In Uebereinstimmung mit den Versuchen nach Magnus fanden wir, dass erst Dosen der Opiumpräparate, intravenös verabfolgt, eine Lähmung der Längspendel zu Folge haben. Dosen von 0,001 bis 0,02 g Pavon rufen bei einem mittleren Kaninchen von etwa 2 kg Gewicht stets eine deutliche Hemmung hervor (Kurven 21—23, Taf. III). Es ist hingegen auffallend, dass es selbst mit ganz grossen Dosen nicht gelingt, den Darm ganz ruhig zu stellen. Die Einstellung der Stärkeverhältnisse der einzelnen Präparate bestätigte die früher mitgeteilte Reihenfolge. Warum es nicht gelingt, die normalen Pendel des Kaninchendarmes in situ durch grosse Opiumgaben vollständig ruhig zu stellen, mag wohl darin seinen Grund haben, dass besonders bei intravenöser Verabreichung die wirksamen Substanzen im Körper rasch zerstört werden und zwar noch bevor die Lähmung Zeit hatte sich komplett zu gestalten.

b) Am Meerschweinchendarm. Die alte Methode Trendelenburg's auch auf das Meerschweinchen zu übertragen, stiess auf grosse Schwierigkeiten infolge der Kleinheit der Tiere. Wir mussten daher die Methode etwas modifizieren und zwar derart, dass wir in das Abdomen keinen Glaskamin einsetzen, sondern das Tier einfach wie bei der Methode von Nothnagel in ein Kochsalzwasserbad verbrachten, dann unter Wasser eine Darmschlinge an den Enden fixierten und an einen Hebel schreiben liessen. Die Resultate waren durchaus mit den beim Kaninchen gewonnenen identisch; eine Umkehr der Wirkung d. h. eine Anregung konnten wir auch hier bei grossen Dosen feststellen, wenn sie auch nicht so deutlich ausgesprochen war (vgl. Kurven 24 und 25, Taf. III).



4. Versuche mit der modifizierten Methode Gayda-Trendelenburg.

a) Am Kaninchendarm bei Zugabe des Präparates zum Tyrodebad. Bezüglich der Technik dieser Methode verweisen wir auf die genaue Beschreibung der ersten Mitteilung auf Seite 63; sie gestattet es, das Verhalten des Präparates zu prüfen, sowohl bei der Zugabe des Medikamentes von aussen zum Darmstück, als auch in das Innere desselben. Sie erlaubt es ferner zum ersten Mal nicht nur die normalen Bewegungsarten, die Pendel zu studieren, sondern auch, was viel wichtiger ist, die eigentliche Peristaltik.

Es hat sich herausgestellt, dass die Pendelbewegungen für medikamentöse Reize und besonders gegen Opiumpräparate viel weniger empfindlich sind als die Peristaltik.

Mit der Methode nach Magnus am Längsmuskelpräparat gelingt es nur mit relativ hohen Badkonzentrationen 1 : 10000—1 : 5000 Pavon die Pendelbewegungen des Kaninchendarmes gänzlich aufzuheben, während die Peristaltik schon bei Konzentrationen von 1 : 1000000 Pavon verschwindet. Am stärksten wirkt auch hier wieder das Pavon (vgl. Kurve 25, Taf. III).

Nun zeigt sich aber bei dieser Methode noch eine neue auffallende Erscheinung. Nehmen wir die Badkonzentrationen über eine bestimmte Grösse hinaus, so erhalten wir keine Lähmung der Peristaltik mehr, sondern im Gegenteil wird die bestehende Peristaltik verstärkt, oder es kann eine solche am ruhenden Darm ausgelöst werden. Diese Erscheinung tritt beim Kaninchendarm bereits bei Badverdünnungen von 1 : 15000 Pavon ein. Exzessiv hohe Dosen von 1 : 7000 Pavon und darüber hinaus haben wiederum eine typische lähmende Wirkung, nachdem sie einen kurzen Moment die Peristaltik erregt (vgl. Kurven 26—29, Taf. III).

Dieses auffallende Verhalten ist es wohl, welches Trendelenburg zu seiner neuen Theorie verleitet hat. In Wirklichkeit dürfte sich die Sache so verhalten, dass grössere Dosen überhaupt stets erregen, um nach einiger Zeit zu lähmen. Diese Erregungsphase nimmt aber mit steigender Konzentration ab, um bei einem gewissen Punkte gleich Null zu werden, so dass wir nur noch die lähmende Phase bemerken.

b) Am Meerschweinchendarm bei Zugabe des Präparates zum Tyrodebad. Hier haben wir im Grunde ganz dieselben Verhältnisse, nur dass der Grad der die Empfindlichkeit der Tiere gegenüber den Opiumpräparaten eine andere ist als bei den Kaninchen. Die eingetretene Peristaltik wird hier erst durch Badkonzentrationen von 1 : 800000 Pavon beeinflusst. Die Umkehr der Wirkung liegt bei 1 : 4000 (vgl. Kurven 30—33, Taf. IV).

c) Das Verhalten der einzelnen Präparate unter sich. Da das Pavon sich stets als das stärkst-lähmende Präparat erwiesen hat, so begnügten wir uns im allgemeinen, die Grenzdosen nur für Pavon anzugeben. Es war aber interessant, festzustellen, ob sich nicht einzelne Präparate infolge ihrer Zusammensetzung anders verhielten betr. der Umkehrwirkung als die übrigen. Dabei stellte sich heraus, dass Pantopon, Sedasolo und Narkophin schon bei relativ viel kleineren Dosen eine Umkehr zeigten als Pavon. Tinct. und Extr. opii verhielten sich ungefähr wie Pavon (vgl. Kurven 34—37, Taf. IV).

Der Grund dieses abnormen Verhaltens liegt wohl in dem relativ hohen Morphingehalt von Pantopon, Sedasolo, und Narkophin. Wie wir später sehen werden, ist es besonders das Morphium, welches diese Umkehr bei hohen Dosen verursacht.

d) Wirkung der Opiumpräparate bei deren Zugabe vor der Peristaltikerzeugung. Die bisherigen Werte wurden so erhalten, dass man während der Peristaltik das Präparat zum Bade zusetzte, nun galt es aber auch das Verhalten zu prüfen, wenn das Mittel längere Zeit vor der Drucksteigerung zugesetzt wurde. In erster Linie stellte es sich heraus, dass wenn man 5 Minuten vorher das Präparat zum Bade zusetzt, man viel höhere Dosen benötigt, um die nachfolgende Peristaltik





zu verhindern. Von Pavon am Meerschweinchendarm 1:80000 gegenüber 1:800000 bei schon bestehender Peristaltik (vgl. Kurve 38, Taf. IV).

Offenbar wird während dieser Zeit ein grosser Teil des Präparates bereits zerstört, bevor die Prüfung auf die Peristaltik beginnt. Der Kaninchen- und Meerschweinchendarm verhalten sich in dieser Beziehung prinzipiell gleich. Was den Peristaltik auslösenden hydrostatischen Druck anbelangt, so ist derselbe bei gleichbleibender Temperatur und gleicher Frische der Darmpräparate für die gleiche Tierart ziemlich konstant derselbe, d. h. 1,5 cm Wasser beim Meerschweinchen und 2,5—3 cm Wassersäule beim Kaninchen. Setzen wir aber Opiumpräparate hinzu, bevor wir mit der Drucksteigerung beginnen, so benötigen wir je nach der angewandten Dose einen viel höheren Druck, um die Peristaltik auszulösen. Bei hohen Dosen allerdings sehen wir wieder das Umgekehrte, dass der benötigte Druck kleiner wird und bis auf ein Minimum herabsinken kann. Mit diesen letzten Befunden stehen die Resultate von Trendelenburg im Widerspruch.

e) Wirkung der Opiumpräparate bei Zugabe ins Darminnere. Man hat von klinischer Seite oft behauptet, dass das Opium per os besser und prompter stopfend wirke als subkutan, und es war deshalb interessant, auch nach dieser Richtung zu prüfen. Auffallenderweise fanden wir nun, dass z. B. der Meerschweinchendarm, mit Pavon- oder Pantoponlösung 1:3000 (!) gefüllt, stundenlang arbeitet, während er von aussen durch eine 200mal schwächere Konzentration bereits gelähmt wird (vgl. Kurve 39, Taf IV).

Dieses Verhalten zeigt sich in ganz analoger Weise bei den übrigen Opiumpräparaten und ebenso auch im Kaninchendarm. Mithin konnten wir die Auffassung, als ob das Opium per os stärker und prompter wirke, nicht bestätigen, sondern gerade das Gegenteil. Man könnte daraus beinahe den Schluss ziehen, als ob das Opium im Darm überhaupt erst sekundär nach dem Uebergang in den Kreislauf zur Wirkung käme. Diese Frage verdient es wohl noch am lebenden Tier ganz besonders studiert zu werden. Die interessante Frage soll später separat untersucht werden.

### 5. Versuche mittels der Methode Uhlmann-Abelin am lebenden Tier.

Alle bisher angewandten Methoden hatten entweder den Nachteil, dass sie nichts weniger als physiologisch waren, oder es nicht erlaubten, die eine oder andere Art der Darmbewegungen zn studieren.

Aus diesem Grunde gingen wir daran, auf Grund unserer Erfahrungen mit den vorerwähnten Methoden eine eigene auszuarbeiten zur Prüfung der Opiumpräparate am lebenden Tier, unter möglichst physiologischen Verhältnissen (vgl. hierzu die genaue Beschreibung der I. Mitteilung auf S. 71). Es gelang uns, auf diese Weise sowohl die Längspendel, als auch die Peristaltik der Längs- und Ringsmuskulatur gleichzeitig zu registrieren.

a) Versuche am lebenden Kaninchen. Besonders übersichtliche und demonstrative Kurven lassen sich gerade hier erhalten, weil beim Kaninchendarm alle Bewegungsarten deutlich ausgeprägt sind (vgl. Kurven 40 und 41, Taf. V). Was nun das Verhalten gegenüber den Opiumpräparaten anbetrifft, so zeigte es sich, dass alle analogen kleinen Dosen die Peristaltik lähmen. Der Tonus der Längsmuskulatur wird herabgesetzt, die Pendelbewegungen aber werden nur wenig beeinflusst. Die kleinste wirksame Dose Pavon intravenös war 0,00002 g pro Kilogramm Tier. Dosen über 0,0002 g pro Kilogramm zeigen wiederum eine Umkehr der Wirkung, d. h. eine deutliche Anregung der Peristaltik und eine Steigerung des Tonus, welche sehr lange andauern kann. Dosen von 0,001 g und darüber hinaus zeigen sehr starke Anregung und nachfolgende starke Erschlaffung (vgl. Kurve 42, Taf. V).

Wir fanden also auch hier am lebenden Tier unsere Resultate nach der Methode Gayda-Trendelenburg prinzipiell bestätigt, so dass wir mit grosser Sicherheit die



wahren Verhältnisse übersehen können. Ganz gleich verhält es sich mit Morphin (vgl. Kurven 43 und 44, Taf. V).

b) Versuche am lebenden Meerschweinchen. Zu ganz analogen Resultaten gelangten wir mutatis mutandis auch hier. Die Peristaltik und der Tonus werden durch minimale intravenöse Dosen Pavon gelähmt. Die kleinste wirksam befundene Dose ist hier 0,00003 g pro Kilogramm Tier.

Vollständig gelähmt wird der Darm erst bei 0,0002 g (vgl. Kurven 45—48, Taf. V). Grosse Dosen über 0,0005 g pro Kilogramm zeigen die typische Umkehr (vgl. Kurve 49, Taf. V). Exzessive Gaben von 0,01—0,5 g pro Kilogramm ergeben momentane maximale Erregung mit nachfolgender starker Erschlaffung. Die einmal festgestellte Reihenfolge in der Wirkungsstärke der einzelnen Präparate erwies sich auch hier als zu Richtigkeit bestehend, ebenso wie das Verhalten bezüglich der Umkehrgrenzdosen.

## Zusammenfassung und Kritik.

Erstens einmal ergibt sich die unumstössliche Tatsache aus allen Versuchen und mit allen Methoden, dass die Opiumpräparate in kleinen Dosen die Peristaltik lähmen, in grossen Dosen anregen und in ganz grossen Gaben erst maximal erregen und dann lähmen (s. Tabelle S. 86). Die Pendelbewegungen können nur am isolierten Darm mit grossen Dosen beeinflusst werden und es zeigt sich, dass sie dann stets gelähmt werden, ebenso wie der Längsmuskeltonus. Der Ringsmuskeltonus, gemessen durch das Füllungsvolumen des Darmes, wird analog mit der Peristaltik schon durch ganz kleine Dosen beeinflusst. Es scheint nach allem, dass die Ringsmuskulatur viel empfindlicher sei; als die Längsmuskulatur, was wohl wieder der Grund ist, dass man annahm, die Ringsmuskel würden durch Opium erregt, die Längsmuskel gelähmt. Es ist theoretisch möglich und tatsächlich im Experiment auch nachweisbar, dass wir eine Dose treffen, welche den Längsmuskel noch lähmt, den Ringsmuskel durch Umkehr bereits erregt (vgl. Kurve 50, Taf. V).

Es seien hier auch noch einige Bemerkungen über das Zusammenarbeiten von Längs- und Ringsperistaltik angeführt, welche durch ihre absolute Regelmässigkeit und Gesetzmässigkeit sofort auffällt. Der Gang ist folgender:

Bei der Anregung der Peristaltik erfolgt zuerst eine peristaltische Welle der Ringsmuskulatur, während die Längsmuskulatur normale Pendel ausführt. Sobald der Darm sich maximal kontrahiert hat, erschlafft die Längsmuskulatur plötzlich, so dass die maximale Ringsmuskelkontraktur und die maximale Erschlaffung der Längsmuskel ziemlich genau zusammenfallen; beide nehmen dann ungefähr mit gleicher Geschwindigkeit wieder ihre normale Stellung ein (vgl. Abb. 4a, I. Mitteilung).

Was schliesslich die Wirkungsstärke der einzelnen Opiumpräparate anbetrifft, so geht aus den Versuchen zweifellos hervor, dass das Pavon das wirksamste ist. Dasselbe wirkt nicht nur, absolut genommen, in kleineren Dosen lähmend auf die Peristaltik wie alle anderen, sondern seine Umkehrgrenzdose liegt auch bedeutend höher, was für das Präparat eine grössere therapeutische Breite ergibt und was praktisch von grosser Bedeutung sein kann. Diesen Vorteil verdankt es wohl in erster



Linie dem relativ geringen Morphingehalt (bloss 23 pCt.) und dem relativen Mehrgehalt an Nebenalkaloiden und sonstigen wirksamen Substanzen des Opiums.

**Einfluss von Pavon auf die Peristaltik am lebenden Tier.**
(Methode Uhlmann-Abelin.)

| Dosen | Kaninchen (intravenös) | Meerschweinchen (intravenös) | Wirkung |
|---|---|---|---|
| Kleine | 0,00005 | 0,00008 | Lähmung |
| Mittlere | 0,0002 | 0,0003 | Erregung |
| Grosse | 0,005 | 0,01 | Zuerst Erregung, dann Lähmung |

**Einfluss von Pavon auf die Peristaltik am isolierten Darm.**
(Methode Trendelenburg, neu.)

| Dosen | Kaninchendarm (Badkonzentration) | Meerschweinchendarm (Badkonzentration) | Wirkung |
|---|---|---|---|
| Kleine | 1 : 30 000 | 1 : 8000 | Lähmung |
| Mittlere | 1 : 15 000 | 1 : 5000 | Erregung |
| Grosse | 1 : 7000 | 1 : 2000 | Zuerst Erregung, dann Lähmung |

**Pavon am Kaninchendarm.**

| Dosen | Am isolierten Organ. | | | Am Organ in situ. | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pendelbewegungen | Peristaltik | | Pendelbewegungen | | Peristaltik | |
| | Badverdünnung | von innen | von aussen | intravenös | in das Darminnere | intravenös | in das Darminnere |
| Kleinste wirksame Dose | 1 : 1 500 000 | 1 : 1 500 | 1 : 1 500 000 | 0,005 | 0,005 1) | 0,000002 | 0,002 |
| Erregende Dose . . . | 1 : 1 000 1) | ? | 1 : 15 000 | 0,02 1) | ? | 0.0001 1) | ? |

1) = erregend.

**Wirkung der Opiumalkaloide auf den Darm.**

| Präparate | Pendelbewegungen | | Peristaltik | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| | Längs. | Rings. | Längs. | Rings. | |
| Opium: | | | | | |
| Kleine Dose . | hemmend | hemmend | hemmend | hemmend | Zuerst auf Längs. |
| Mittlere Dose | „ | „ | „ | „ | — |
| Grosse Dose . | erregend | erregend | erregend | erregend | Nachher event. lähmend |
| Morphin: | | | | | |
| Kleine Dose . | hemmend? | hemmend? | hemmend | hemmend | — |
| Mittlere Dose | erregend | erregend | erregend | erregend | — |
| Grosse Dose . | „ | „ | „ | „ | Nachher lähmend |
| Papaverin: | | | | | |
| Alle Dosen . | lähmend | lähmend | lähmend | lähmend | — |

Trendelenburg glaubte gefunden zu haben, dass der Kaninchendarm durch grössere Opiumdosen erregt würde, während der Meerschweinchendarm überhaupt nur im Sinne einer Lähmung zu beeinflussen



sei. Wir konnten uns aber einwandfrei überzeugen, dass die Därme dieser beiden Tierspezies prinzipiell in ihrem Verhalten gegenüber Opium nicht von einander abwichen. Was wir aber neuerdings feststellen konnten, war einfach die Tatsache, dass die Meerschweinchen gegenüber Opium weniger empfindlich sind als Kaninchen. Dies ergibt sich, grob genommen, schon aus den minimal letalen Dosen für Pavon bei beiden Tierarten; dieselbe beträgt:

Für Meerschweinchen . . . 0,35—0,5 g pro Kilogramm
„ Kaninchen . . . . . . 0,25—0,3 g „ „

Mithin ist also das Kaninchen ungefähr doppelt so empfindlich wie das Meerschweinchen, was sehr gut mit unseren Resultaten am Darm übereinstimmt.

---

## Literaturzusammenstellung über die Opiumwirkung am Darm.

1) Abelin, J., Zeitschr. f. Biologie. 1917. — 2) Albers, betr. Narkotin, Arch. f. path. Anat. Bd. 26. S. 225. — 3) Alt, betr. Morphium, Berliner klin. Wochenschr. 1889. Nr. 25. — 4) Anderson, Journ. of Physiol. Vol. 20. p. 382; The paralysis of involuntary muscle. III. On the action of pilocarpine, physostigmine and atropine upon the paralysed iris. Ibid. 1905. Vol. 33. p. 414. — 5) Anrep, B. von, Ueber die physiologische Wirkung des Kokain. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 21. S. 38. — 6) Arnsperger, betr. Opium, Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1910. S. 333. — 7) Aubert, Experimentelle Untersuchungen über die Frage, ob die Mittelsalze auf endomostischem Wege abführen. Zeitschr. f. rat. Med. 1852. N. F. Bd. 2. S. 225. — 8) Auer, Peristaltik des normalen Kaninchenmagens. Zeitschr. f. Physiol. 1906. Bd. 20. S. 614; The affect of subcutaneous and intravenous injection of some saline purgatives upon intestinal peristalsis and purgation. Amer. Journ. physiol. 1906. Vol. 20. p. 614. — 9) Bailly, betr. Opium, Rev. médic. 1825. — 10) Barbier, betr. Kodein, Gaz. méd. de Paris. 1834. No. 10. — 11) Barbour, H. G., Morphin and Scopolamin action upon the Intact Uterus. Journ. of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 1915. Vol. 7. p. 547. — 12) Barbour, H. G. and Copenhaver, N. H., The Response of the Surviving Uterus to Morphin and Scopolamin. Ibid. Vol. 7. p. 529. — 13) Bardet, Etude phys. et clinique sur les alcaloids soporifiques de l'opium. Paris 1878. — 14) Barnay, Etude expér. sur l'action physiologique et toxique de la Codeine comp. à celle de la Narceine et Morphine. Paris 1877. — 15) Barth, O., Beitrag zur Wirkung der Opiumalkaloide unter besonderer Berücksichtigung des Pantopon. Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. 1912. Bd. 70. S. 258. — 16) v. Basch und Oser, Untersuchungen über die Wirkungen des Nikotins, Wiener med. Jahrb. 1872. S. 367. — 17) Battelli, Influence de médicaments sur les mouvements de l'estomac. Trav. d. lab. de thérapeutique exp. de l'Université de Genève. 1896. — 18) Bauer, Einige Resultate von Versuchen über die Wirkung des Calabargiftes. Zentralbl. f. med. Wissensch. 1866. S. 577. — 19) Baxt, betr. Thebain, Narkotin, Papaverin. Arch. f. Anat. und Physiol. S. 112. — 20) Bayliss, W. M. and Starling, E. H., The movements and the innervation of the large intestine. Journ. of Physiology. 1900/01. Vol. 26. p. 107. — 21) Dieselben, The movements and innervation of the small intestine. Ibid. 1899. Vol. 24. p. 99. — 22) Béhier, betr. Narcein, Bull. de. Thérap. 1864. Vol. 67. p. 152. — 23) Benczur, betr. Morphium, Intern. Beitr. z. Path. u. Ther. d. Ernährungstör. 1902. Bd. 1. H. 1. — 24) Bergien, W., Ueber die Beeinflussung von Atmung und Zirkulation durch Pantopon. Münchener med. Wochenschr. 1910. S. 2409. Inaug.-Diss. Bern 1910. — 25) Bernard, Cl., betr. Alkaloide des Opiums. Compt. rend. T. 59. p. 406. — Leçons sur les Anésthésiques. Paris 1875. — 26) Berthé, betr. Codein, Mont. des Hôp. 1856. T. 4. — 27) Bethe, Allg. Anat. u. Physiol. d. Nervensyst. Leipzig 1903. — 28) Beyer, The direct action of nicotine upon the mammalian heart. I. Hopkins Hosp. Rep. vol. 9. (Zit. nach Heinz Handb. d. Pharmakol.) — 29) von Betzold u. Bloebaum, Ueber die physiologische Wirkung des schwefelsauren Atropins. Betzold's Unters. a. d. Würz-



burger Laborat. 1867. I. 1. — 30) Bickel u. Pincussohn, Ueber den Einfluss des Morphiums und Opiums auf die Magen- und Pankreassekretion. Sitzungsber. d. Berliner Akad. d. Wissensch. 1907. Bd. 1. S. 207. — 31) Biedermann, W., Ueber das Herz von Helix pomatia. Sitzungsber. d. mathem. Naturwissensch. Klasse d. kais. Akad. d. Wissensch. 1884. Bd. 89. Abt. 3. S. 19. — 32) Derselbe, Studien zur vergleichenden Physiologie der peristaltischen Bewegungen. Arch. f. d. ges. Physiol. 1904. Bd. 102, S. 475; 1905, Bd. 107; 1906, Bd. 111. — 33) Biedermann, Z., Zur Physiologie der glatten Muskeln. Pflüger's Arch. 1889. Bd. 45. S. 380. — 34) Bloch, betr. Opium, Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 1910. Bd. 17. — 35) Böhm, Ueber die Wirkung der Barytsalze auf den Tierkörper usw. Schmiedeberg's Arch. 1875. Bd. 3. S. 216. — 36) Derselbe, Die Wirkungen des Kampfers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Ebenda. 1905. Bd. 52. S. 346. — 37) Bojarki, St., Die Wirkungen von Pantopon und morphinfreiem Pantopon in Kombination mit Urethan. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. Bd. 18. H. 1. — 38) Bokai, A., Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Darmbewegungen. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. Bd. 23. S. 209 u. 414. — 39) Borutteau, Erfahrungen über die Nebenniere. Pflüger's Arch. 1899. Bd. 78. S. 97. — 40) Bottazzi, Untersuchungen über das viszerale Nervensystem der Selachier. Zeitschr. f. Biol. 1902. Bd. 43. S. 426; Zwei Beiträge zur Physiologie der glatten Muskeln. Pflüger's Arch. 1906. Bd. 113. S. 136. — 41) v. Braam-Houckgeest, Untersuchungen über die Peristaltik des Magens und Darmkanals. Pflüger's Arch. 1872. Bd. 6. S. 266; 1874. Bd. 8. S. 163. — 42) Brandl u. Tappeiner, Versuche über Peristaltik nach Abführmitteln. Schmiedeberg's Arch. 1889. Bd. 26. S. 177. — 43) Brieger, Z., Physiologische Wirkung der Abführmittel. Schmiedeberg's Arch. 1878. Bd. 8. S. 355. — 44) Brunton, L., On the action of purgative medicines. The practitioner. 1874. No. 71 u. 72. — 45) Bouma, J., Ueber Gewöhnungsversuche mit Kodein. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 50. S. 353. — 46) Braune, Die Oberschenkelvene des Menschen. Leipzig 1871. — 47) Brodie and Dixon, Contrib. to the physiol. of the lungs. I. The bronchial muscles etc. 1903. Bd. 29. S. 160. — 48) von Brücke, Th., Zur Physiologie der Kopfmuskulatur von Apylsia depilans. Pflüger's Arch. 1905. S. 192. — 49) Brüstlein, Ueber die Skopolamin-Pantopon-Narkose. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1910. S. 826. — 50) Buchheim, Ueber die Wirkung des Glaubersalzes. Arch. f. physiol. Heilk. 1854. Bd. 13. S. 93; Ueber die pharmakologische Gruppe des Krotonöls. Virchow's Arch. 1857. Bd. 12. S. 1; Ueber einige Abführmittel aus der Familie der Konvolvulaceen. Arch. f. physiol. Heilk. N. F. Bd. 1. S. 423; Ueber die scharfen Stoffe. Arch. d. Heilk. 1872/73. Bd. 13ff. Dorpater Diss. von: Daraskiewicz (1858), v. Cube (1859), Sokolowski (1859), Untied (1858), Schaur (1866), Hagentorn (1857), Bastgen (1859), Kubly (1865), Baumbach (1858), Tundermann (1856), Sawicki (1857), Fudakowskij (1859). — 51) Bunch, J. L., On the origin, course and cellconnections of the visceromotor nerves of the small intestine. Journ. of Phys. 1897/98. Vol. 22. p. 357; On the innervation of the longitudinal coat of the small intestine. Ibid. 1899. Vol. 25. p. 22. — 52) Bürgi, E., Ueber die Beeinflussung der narkotischen Wirkung eines Medikamentes durch ein zweites Narkotikum. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. Sept. 1909; Die Wirkung der Narkotikakombinationen. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 21 u. 22; Die Wirkung der Arzneigemische. Rektoratsrede. Bern 1913. Akad. Buchhandlg. Max Drechsel; Die Pantoponskopolaminnarkose. Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 125. S. 211; Das Opiumproblem. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1914. Nr. 43; Opiumwirkung auf den Darm. Ebenda. 1912. Nr. 2. — 53) Caesar, H., Quantitative Untersuchungen der Toxizitätsänderung des Morphiums bei Kombinationen mit anderen Opiumalkaloiden. Biochem. Zeitschr. Bd. 42. H. 2. p. 316. — 54) Cannon, The movements of the stomach studied by means of the Röntgen rays. Amer. Journ. physiol. 1898. Vol. 1. p. 359; The movements of the intestines studied by means of the Röntgen rays. Ibid. 1902. Vol. 6. p. 251; The passage of diff. foods-tuffs from the stomach and through the small intestine. Ibid. 1904. Vol. 12. p. 387. — 55) Cannon, W. B., The relation of tonus to antiperistalsis in the colon. Amer. Journ. of physiol. 1911/12. Vol. 29. p. 238; The nature of gastric peristalsis. Ibid. p. 250; The motor activities of the stomach and small intestine after splanchnic and vagus section. Ibid. 1906/7. Vol. 17. p. 429; Peristalsis segmentation and the nuyenteric reflex. Ibid. Vol. 30. p. 115. — 56) Cannon and Murphy, The movements of the stomach and



intestines in some surgical conditions. Annals of surgery. 1906. p. 513. — 57) Carlson, A. J., The nervous origin of the heartbeat in Limulus and the nervous nature of coordination or conduction in the heart. Amer. Journ. of phys. 1905. Vol. 12. p. 67; The mechanism of the refractory period of the heart. Ibid. 1907. Vol. 18. p. 71; Further evidence of the nervous origin of the heartbeat in Limulus. Ibid. 1905. Vol. 12. p. 471; On the point of action of drugs on the heart with special reference to the heart of Limulus. Ibid. 1906. Vol. 17. p. 177; Compar. Physiol. of the invertebrate heart. VI. The excitability of the heart during the diff. phases of the heartbeat. Ibid. 1906. Vol. 16. p. 67. — 58) Charvet, Die Wirkung des Opiums und seiner konstituierenden Bestandteile (laut Zitat). 1827. — 59) Cloetta, U., Ueber das Verhalten des Morphiums im Organismus und die Ursachen der Angewöhnung an dasselbe. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 50. S. 453. — 60) Coagswell, betr. Narkotin. The Lancet. 1852. — 61) Cohnheim u. Modrakowski, Zur Wirkung von Morphium und Opiumpräparaten (Pantopon) auf den Verdauungskanal. Hoppe-Seyler. 1911. Bd. 19; Zur Wirkung von Morphium und Opiumpräparaten auf den Verdauungskanal. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1911. Bd. 71. S. 273. — 62) Cohnheim, O. Versuche am isolierten überlebenden Dünndarm. Zeitschr. f. Biol. 1899. Bd. 38. S. 432. — 63) Grudden, F. H., Ueber die Ausscheidung des Morphiums unter dem Einfluss den Darm lokal reizender Stoffe. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 374. — 64) Cushny, A. R., The action of Atropine, Pilocarpine and Physostigmine. Journ. of Physiol. 1910/11. Vol. 41. p. 233. — 65) Dale, H., The effect of varying tonicity on the anaphylactic and other reactions of plain muscle. Journ. of Pharm. and exper. Therap. 1912. Vol. 4. p. 517; The physiolog. action of ergot. Journ. of physiol. 1906. Vol. 34. p. 163. — 66) Dastre et Loye, Le lavage du sang. Arch. d. physiol. norm. et pathol. 1888. T. 2. p. 93; 1889. p. 253. — 67) Debout, betr. Narzein. Bull. de Thérap. T. 67. p. 145. — 68) Dietrich, Das Verhalten des Aloins im Tierkörper. Diss. Dorpat 1885 (Dragendorff). — 69) Dixon, The paralysis of nerve cells and nerve endings with special reference to the alcaloid apocodeine. Journ. of physiol. 1903. Vol. 30. p. 97; The innervation of the frogs stomach. Ibid. 1902. Vol. 28. p. 57; Hypodermic purgatives. Brit. med. Journ. 1892. 18. Oct. — 70) Dott und Stockmann, betr. Heroin und Trichlormorphid. Proceed. of the Roy. Soc. of Edinburg. — 71) Döbeli, E., Ueber die Empfindlichkeit verschieden alter Tiere gegen Opiumalkaloide. Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 9. Nr. 8. — 72) Dreser, betr. Heroin. Münchener med. Wochenschr. 1899. S. 990. — 73) Derselbe, Die Wirkung einiger Derivate des Morphins auf die Atmung. Pflüger's Arch. 1910. Bd. 72. S. 494; Ueber den experimentellen Nachweis der Vertiefung der Atmung nach Heroineingaben. Ebenda. 1900. Bd. 80. S. 86. — 74) Duccheschi, Sulle funzioni motrici delle stomacho. Arch. per le sc. mediche. 1897. Vol. 21. p. 121. — 75) Derselbe, Sulla innervazione centrale delle „Sphincter ani externus." Rivista di Pathol nerv. e ment. 1897. Vol. 3. p. 241. — 76) Dyce-Duckworth, Edinb. Barth. Hosp. Reports. 1869. Vol. 5. p. 218; 1871. Vol. 7. p. 91. Zit. nach v. Podwyssotzki. — 77) Eckhard, Thebenin und Thebaizin. Beitr. z. Anat. u. Physiol. Bd. 8. H. 3; Ueber den Einfluss der Galle auf die peristaltische Bewegung des Dünndarms. Zentralbl. f. Physiol. 1899. Bd. 13. S. 49. — 78) Egmond, van, Ueber die Wirkung des Morphins auf das Herz. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1911. — 79) Eisner, Erfahrungen mit Narkophin. Ther. Monatsh. 1913. S. 353. — 80) Ellenberger, Vergl. Physiol. d. Haussäugetiere. 1890. Bd. 2. S. 1. — 81) Elliot, T. R., Antiperistalsis and other muscular activities of the colon. Journ. of Physiol. 1904. Vol. 31. p. 272; The action of adrenalin. Brit. med. Journ. 1905. 15. Jahrg.; On the innervation of the ileo-colic sphincter. Journ. of physiol. 1904. Vol. 31. p. 157. — 82) Engel, R. von, Ueber das Protopin. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1890. Bd. 27. S. 419. — 83) Engelmann, Th. W., Zur Physiologie des Uretus. Arch. f. d. ges. Physiol. 1869. Bd. 2. S. 248. — 84) Esslemont, Beiträge zur pharmakologischen Wirkung der Abführmittel der Aloederivatgruppe. Schmiedeberg's Arch. 1900. Bd. 43. S. 274. — 85) Eulenburg, Hypodermatische Injektion von Arzneimitteln. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1875. Bd. 1. S. 55. — 86) Ewald, Das Pantopon Sahli. Berliner klin. Wochenschr. 1910. Nr. 35. — 87) Exner, Arch. f. Physiolog. 1884. — 88) Exner, A., Wie schützt sich der Verdauungstraktus vor Verletzungen durch spitze Fremdkörper. Pflüger's Arch. 1902. Bd. 89. S. 253. — 89) Falk, betr. Kodein. Deutsche Klinik. 1869/70. — 90) Falk, F. A., Toxikologische Studien über das Hydro-



kotarnin, Thebain. Marburg 1872. (Diss.); betr. Thebain. Deutsche Klinik. 1870; betr. Laudanosin. Arbeiten a. d. Physiol. Anst. in Leipzig. 1876. — 91) Filehne, W., Ueber die Einwirkung des Morphins auf die Atmung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 10. S. 442; Bd. 11. S. 45. — 92) Fischer Z., Wirkung der Koloquinthen. Diss. Berlin 1889 (Liebreich). — 93) Flemming, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Wirkung von salinischen Abführmitteln. Diss. Petersburg 1893 (Schmiedeberg). — 94) Floel, Die Wirkungen der Kalium- und Natriumsalze auf die glatte Muskulatur verschiedener Tiere. Pflüger's Arch. 1885. Bd. 35. S. 157. — 95) v. Frankl-Hochwart u. Fröhlich, Ueber den Tonus und die Innervation der Sphinkteren des Anus. Pflüger's Arch. 1900. Bd. 81. S. 420. — 96) Friedenthal, H., Beiträge zur physiologischen Chirurgie der vom Sympathikus innervierten Organe. Arch. f. Physiol. 1905. S. 127. — 97) Frohmüller, Klinische Studien über die schlafmachende Wirkung narkotischer Schlafmittel. Erlangen 1869. — 98) Fröhner, betr. Morphium. Monatshefte f. prakt. Tierheilk. Bd. 134. — 99) Führer, Ueber Mischnarkose. Münchener med. Wochenschr. 1911. Nr. 4; Pharmakologische Studien über die Mischnarkose. Münchener med. Wochenschr. 1911. Bd. 58. S. 170. — 100) Gayda, T., Beiträge zur Physiologie des überlebenden Dünndarmes der Säugetiere. Arch. f. d. ges. Physiol. 1913. Bd. 151. S. 407. — 101) Gianuzzi, Untersuchungen über die Organe, welche an dem Brechakt teilnehmen und über die physiologische Wirkung des Tartarus stibiatus. Zeitschr. f. med. Wiss. 1765. Bd. 1. S. 129 und Pflüger's Arch. 1901. Bd. 86. S. 291. — 102) Glaessner, Beiträge zur Kenntnis der Magenbewegungen. Pflüger's Arch. 1901. Bd. 86. S. 291. — 103) Goltz, F. u. Ewald, J. R., Der Hund mit verkürztem Rückenmark. Arch. f. die ges. Physiol. 1896. Bd. 63. S. 362. — 104) Gottlieb u. Eckhout, Ein Beitrag zum Vergleiche der Opium- und Morphiumwirkung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1908. Suppl.-H. S. 235. — 105) Gregory, betr. Kodein. Journ. de Pharm. p. 85. — 106) Grimm (L. Hermann), Experimentelle Untersuchungen über den Brechakt. Pflüger's Arch. 1871. Bd. 4. S. 205. — 107) Grützner, Ueber die Bewegungen des Darminhaltes. Pflüger's Arch. 1898. Bd. 71. S. 492. — 108) Gscheidlen, R., Ueber die physiolog. Wirkung des essigsauren Morphins. Unters. a. d. physiol. Institut Würzburg. Bd. 2. S. 1; Ueber einige physiologische Wirkungen des Kalabargiftes. Betzold's Unters. 1869. Bd. 2. S. 263. — 109) Guigan, Mc. and Ross, E., The similarity and synergy of Morphine and Strychnine action. Journ. of Pharm. and Experim. Therap. 1915. Vol. 7. p. 385. — 110) Guinard, L., Etude expér. de pharmacodynamie comparée sur la morphine et apomorphine. Thèse de Lyon (1889) 1898. — 111) Gumilewski, Ueber Resorption im Dünndarm. Pflüger's Arch. 1886. Bd. 39. S. 584. (Haidenhain). — 112) Gunn, H. A., and Underhill, S. W. F., Experiments on the surviving mammalian intestine. Quarterly Journ. of exp. Physiology. 1914. Vol. 8. p. 275. — 112) Haeni, R., Ueber die Verstarkung der verschiedenen Narkotika speziell des Pantopon durch Skopolamin. Therap. d. Gegenw. 1911; Ueber die Wirkungen des morphinfreien Pantopons. Inaug.-Diss. Bern 1916. — 114) Hagen, Kurt, Ueber die Wirkung des Atropins auf den Darmkanal in Hinsicht auf die Behandlung eingeklemmter Unterleibsbrüche mit Belladonna oder Atropin. Strassburg 1890. (Diss.) — 115) Harley, betr. Morphium. Verschied. Arb. ref. in The old vegetable neurotics. London 1869. — 116) Harnack, Ueber die Wirkungen des Apomorphins am Säugetier und Frosch. Schmiedeberg's Arch. 1874. Bd. 2. S. 254; Ueber die Wirkung des Bleies auf den Tierorganismus. Ebenda. 1878. Bd. 9. S. 152. — 117) Harnack u. Hildebrandt, Ueber die Wirkungen der Chloromorphide. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 65. S. 38. — 118) Harnack und Hans Meyer, Untersuchungen über die Wirkung der Jaborandi und Alkaloide nebst Bemerkungen über die Gruppe des Nikotins. Schmiedeberg's Arch. 1860. Bd. 12. S. 366. — 119) Harnack u. Witkowski, Pharmazeutische Untersuchungen über das Physostigmin und Kalabarin. Schmiedeberg's Arch. 1876. Bd. 5. S. 401. — 120) Harpprecht, Versuche mit Hypodermalinjektionen. 1865. — 121) Hai, M., The action of saline cathartics. Journ. of Anat. and Physiol. 1882. Bd. 16. S. 430. — 122) Hedin, Antitryptic effect of charcoal. Biochem. Journ. 1906. Bd. 1. S. 484. — 123) Heer, J. L. de, Zur Theorie der abführenden Wirkung von Magnesiumsulfat. 1911. Bd. 21. S. 1. — 124) Heile, Beobachtungen über die Resorption in Dünn- und Dickdarm. Mitt. a. d. Grenzgeb. f. Med. u. Chir. 1905. Bd. 14. S. 479. — 125) Hermann, betr. Oxymorphin. Experimentelle Toxikologie. S. 871. — 126) Herrmann, O., Eine



biologische Methode des Nachweises von Morphium. Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 39. S. 216. — 127) Hess, betr. Morphium. Arch. f. wissensch. u. prakt. Tierheilk. 1901. Bd. 27. — 128) Hesse, Ueber Alkaloide des Opiums. Kryptopin. Berliner Berichte. 1871. S. 693; Oxymorphin. Liebig's Annalen. Bd. 141. S. 87. — 129) Derselbe, Ueber Alkaloide des Morphiums; Thebaicin, Laudanosin. Liebig's Annalen. 1871. Bd. 153. S. 74. — 130) Hesse u. Neukirch, Versuche zur Ermittlung der stopfenden Bestandteile im Opium (Pantopon). Arch. f. d. ges. Physiol. 1913. Bd. 151. S. 309. — 131) Heubach, H., Antagonismus zwischen Morphin und Atropin. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1877. Bd. 8. S. 31. — 132) Hildebrandt, H., Zur Pharmakologie des Phenanthrens und seiner Hydroderivate. Ebenda. 1908. Bd. 59. S. 140; Ueber Thebain, Morphothebain, Thebenin und einige seiner Derivate. Ebenda. Bd. 65. S. 54. — 133) Hirsch, Zur Kenntnis der Wirkung des Morphins auf den Magen. Zentralbl. f. innere Med. 1901. S. 33; Untersuchungen über den Einfluss von Alkali und Säure auf die motorische Funktion des Hundemagens. Ebenda. 1893. S. 73; Beitrag zur motorischen Funktion des Magens beim Hunde. Ebenda. 1892. S. 993. — 134) Hirtz, O., Untersuchungen am überlebenden Darm, mit besonderer Berücksichtigung der Wirkung von Uzaren. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1913. Bd. 74. S. 318. — 135) Hitzig, Reichert's und du Bois' Arch. f. Anat. u. Physiol. 1873. — 136) Hofmann, betr. Papaverin. Wiener med. Wochenschr. 1868. S. 935 und 952. — 137) Honigmann, Beiträge zur Kenntnis der Aufsaugungs- und Ausscheidungsorgane im Darm. Arch. f. Verdauungskrankh. 1896. Bd. 2. S. 296. — 138) Hotz, G., Beiträge zur Pathologie der Darmbewegungen. Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. 1909. Bd. 20. — 139) Jakobj, Pharmakologische Untersuchungen über das Kolchikumgift. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1890. Bd. 27. S. 119; Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie. Kenntnis der Darmbewegungen. Ebenda. Bd. 29. S. 171. — 140) Jakobi, Pharmakologie der neueren Opiumpräparate. Münchener med. Wochenschr. 1912. S. 2116. — 141) Jaschke, R., Ueber die Verwendung des Narkophins in der Geburtshilfe. Ebenda. 1913. S. 72. — 142) Ischisaki, Pharmakologische Untersuchungen über das Allylmorphin. Inaug.-Diss. Bern 1916. — 143) Jolasse, Ueber den derzeitigen Stand der Röntgendiagnostik bei Magen- und Darmkrankheiten. Münchener med. Wochenschr. 1907. S. 1424. — 144) Katsch, G., Beiträge zum Studium der Darmbewegungen. III. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie. 1913. Bd. 12. S. 253; Der menschliche Darm bei pharmakologischer Beeinflussung seiner Innervation. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen. 1914. Bd. 21. S. 159. — 145) Kautsch, Studien über die rhythmische Kontraktion der Froschmagenmuskulatur. Pflüger's Arch. 1907. Bd. 117. S. 133. — 146) Kehrer, E., Physiologische und pharmakologische Untersuchungen an den überlebenden und lebenden inneren Genitalien. Arch. f. Gynäkol. 1907. Bd. 81. H. 2. (Festschr. f. F. A. Kehrer.) — 147) Kelling, G., Untersuchungen über die Spannungszustände der Bauch-, Magen- und Darmwand. Pflüger's Arch. 1903. Bd. 44. S. 161. — 148) Kelp, betr. Papaverin. Arch. f. Psych. u. Nervenkrankh. 1869. Bd. 2. S. 177. — 149) Kersch, betr. Narkein. Memorabil. 1868. p. 58. — 150) Keuchel, P., Das Atropin und die Hemmungsnerven. Diss. Dorpat 1868. — 151) Kleinmann und Simonowitsch (L. Hermann), Experimentelle Untersuchungen über den Brechakt. II. Pflüger's Arch. 1872. Bd. 5. S. 280. — 152) Knell, W., Ueber die Kombinationswirkung von Morphium, nur mit Chloralhydrat, bei gleichzeitiger intravenöser Applikation. Diss. Giessen 1907. — 153) Kölliker, Physiologische Untersuchungen über einige Gifte (Opium). Virchow's Arch. Bd. 10. — 154) Kress, K., Wirkungsweise einiger Gifte auf den isolierten Dünndarm von Kaninchen und Hunden. Pflüger's Arch. 1905. Bd. 109. S. 608. — 155) Kreidl und Müller, Beiträge zur Physiologie des Verdauungstraktus. I.—III. Mitteilung. Pflüger's Arch. 1906. Bd. 116. S. 159. — 156) Krylow, N. W., Ueber den Einfluss des Morphins auf die Fortbewegung des festen Magendarminhaltes hungernder Kaninchen. Arch. f. Physiol. 1904. Bd. 102. S. 287. — 157) Kuliabko u. Alexandrowitsch, Wirkung verschiedener Substanzen auf die automatische Bewegung des isolierten Warmblüterdünndarms. Zentralbl. f. Physiol. 1904. Bd. 18. S. 277. — 158) Kuroda, M., On the action of Cocaine. Journ. of Pharmacol. and exper. Therap. 1915. Bd. 7. S. 423. — 159) Laberde, betr. Narzein. Bull. de Thérap. Bd. 69. S. 224. — 160) Langer, H., Ueber Alkaloidausscheidung nach dem Magen unter dem Einfluss von in den Magen gebrachten Salzen. Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 45. S. 238; Ueber Heroinausscheidung



und -Gewöhnung. Ebenda. 1912. Bd. 45. S. 221. — 161) Langley, An inhibitory fibres in the vagus for the end of the oesophagus and stomach. — 162) Derselbe, Journ. of physiol. 1898. Vol. 23; Observations on the physiol. action of extracts of the suprarenal bodies. Ibid. 1901. Vol. 27. p. 249; Antagonism of poisons. Ibid. 1880. Vol. 3. p. 11; On the stimulation and paralysis of nerve-cells and of nerve endings. Ibid. 1901. Vol. 27. p. 224; On the reaction of cells and of nerve endings to certain poisons, chiefly as regards the reaction of striated muscle to nicotine and to curare. Ibid. 1905. Vol. 33. p. 374; Croonian Lecture. 1906; Proc. roy. soc. 1906. Vol. 78. p. 170. — 163) Derselbe, Das sympathische und verwandte nervöse System der Wirbeltiere. Ergebn. d. Physiol. 1903. Bd. II, 2. S. 830. — 164) Langley and Dickinson, On the local paralysis of peripheral ganglia etc. Proc. roy. soc. 1889. Vol. 46. p. 423. — 165) Langley, I. N. and Magnus, R., Some observations of the movements of the intestine before and after degenerative section of the mesenteric nerves. Journ. of Physiolog. 1905/06. Vol. 33. p. 34. — 166) Legros et Onimus, betr. Morphium. Journ. de l'Anatomie et de la Physiol. 1869. — 167) Leidesdorff, betr. Papaverin. Zeitschr. d. Wiener Aerzte. 1868. Bd. 13. S. 115. — 168) Leineweber, Ueber die Applikation subkutan injizierter Arzneimittel durch die Magenschleimhaut. Diss. betr. Opium. Göttingen 1889. — 169) Leubuscher, Zur Wirkung der Mittelsalze. Virchow's Arch. 1886. Bd. 104. S. 434. — 170) Lewandowski, Die Funktionen des zentralen Nervensystems. Jena 1907. — 171) Lidth de Jeude, van, Quantitatieve oudazoekungen over het (antagnomis) antagonisme van sulfas Atropini tegenover hydrochloras Pilocarpini usw., op. overlevende darmen van zoogdieren. Utrechter Diss. Amsterdam 1916. — 172) Lindemann, F., Versuche über die Morphium-Urethan-Narkose. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1910. Bd. 7. S. 725. — 173) Liné, Etude sur la Narcéine et son emploi thérapeutique. Thèse de Paris. 1865. — 174) Loewy, A., Ueber die Wirkung des Pantopons auf das Atemzentrum. Münchener med. Wochenschr. 1910. Bd. 2. S. 2408. — 175) Loewy, Ueber den Einfluss der salinischen Abführmittel auf den Gaswechsel des Menschen. Pflüger's Arch. 1888. Bd. 43. S. 515. — 176) Lüderitz, K., Experimentelle Untersuchungen über die Entstehung der Darmperistaltik. Virchow's Arch. f. patholog. Anatomie. 1889/90. Bd. 118. S. 19 u. Bd. 122. S. 1; Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten der Darmbewegung bei herabgesetzter Körpertemperatur. Ebenda. 1889. Bd. 116. S. 49; Das motorische Verhalten des Magens bei Reizung seiner äusseren Fläche. Pflüger's Arch. 1891. Bd. 41. S. 158. — 177) Lukas, D. R., Studies of the peristalsis of the ureter of dogs by the graphic methods. Amer. Journ. of Physiol. 1906/07. Bd. 17. S. 392. — 178) Lymann, H., The receptive relaxation of the colon. — 179) Mac Callum, On the mechanism of the physiol. action of the cathartics Univ. of a. Calif. publ. Vol. 3 u. Pflüger's Arch. 1904. Bd. 104. S. 421. — 180) Macfadyen, Nencki u. Sieber, Untersuchungen über die chemischen Vorgänge im menschlichen Dünndarm. Schmiedeberg's Arch. 1891. Bd. 28. S. 311. — 181) Macht, D., Action of the opium alcaloids, individually and in combination with each other, on the respiration. Journ. of Pharmacol and Exp. Therap. 1915. Vol. 7. p. 339. — 182) Macht, D. J., A pharmacological and clinical study of papaverin. (John Hopkin's Univ.) Arch. of Inst. Med. Vol. 17. Nr. 6. T. 1. p. 786—805. — 183) Macht, D. J., Herman, N. B. and Levy, Ch. S., A quantitative Study of the Analgesia produced by Opium Alcaloids, individually and in Combination with each other, in Normal Man. Journ. of Pharmacol. and Exp. 1916. Vol. 8. p. 1. — 184) Macht, D. J., Johnson, S. L. and Bollinger, T., On the peripheral Action of the Opium Alcaloids. Effect on the Sensory Nerve Terminals. Journ. of Pharm. and Exp. Ther. 1916. Vol. 7. p. 451. — 185) Mackenzie and Dixon, The phys. action a. therap. properties of podophytis. Edinburger med. Journ. 1898. Vol. 4. p. 393. — 186) Madelung, Ueber Mischnarkose und kombinierte Narkose. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 409. — 187) Magendie, betr. Kodein, Narzein. Formul. 8 éd. p. 87. — 188) Derselbe, Mémoire sur le vomissement. Paris 1813. — 189) Magnus, R., Die stopfende Wirkung des Morphins. I. Mitteilung. Arch. f. Physiol. 1906. Bd. 115. S. 316; Die stopfende Wirkung des Morphins. II. Mitteilung. Ebenda. 1908. Bd. 122. S. 210; Die stopfende Wirkung des Morphins. Münchener med. Wochenschr. 1907. II. S. 1421; Die Beziehungen des Darm-Nervensystems zur automatischen Darmbewegung. Pflüger's Arch. 1904. Bd. 102. S. 349; Münchener med. Wochenschr. 1907. II. S. 1421; Pharmakologie



der Magen- und Darmbewegungen. Ergebn. der Physiol. Bd. 2, 2. S. 673; Pflüger's Arch. 1905. Bd. 108. S. 1. — 190) Derselbe, Versuche am überlebenden Dünndarm der Säugetiere. Pflüger's Arch. 1904. Bd. 102; Dasselbe. IV. Mitt.: Rhythmizität und refraktäre Periode. Ebenda. Bd. 103. S. 525; Pharmakologie der Atemmechanik. Ergebn. der Physiol. I. Jahrg. Abt. II. S. 409; Versuche am überlebenden Dünndarm der Säugetiere. VI. Mitt. Pflüger's Arch. 1906. Bd. 111. S. 152; Dasselbe. VII. Mitt.: Zur Wirkung kleinster Atropinmengen auf den Darm. Ebenda. 1908. Bd. 123. S. 95; Dasselbe. III. Mitt.: Die Erregungsleitung. Ebenda. Bd. 103. S. 515; Wirkungsweise und Angriffspunkte einiger Gifte am Katzendünndarm. Ebenda. 1905. Bd. 108. S. 1; Der Einfluss des Rizinusöles auf die Verdauungsbewegungen. Ebenda. 1908. Bd. 122. S. 261; Pharmakologische Untersuchungen an Lipunculus nudus. Schmiedeberg's Arch. 1903. Bd. 50. S. 86. — 191) Mahlo, A., Ueber die Wirkung des Opiums auf den menschlichen Magen-Darmtraktus. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 110. S. 562. — 192) Marmè, betr. Morphium. Deutsche med. Wochenschr. 1883. Nr. 14. — 193) Mayer, Hans, Ueber die wirksamen Bestandteile des Rizinusöls. Schmiedeberg's Arch. 1890. Bd. 28. S. 145; Ueber Aloë. Ebenda. 1891. Bd. 27. S. 186. — 194) Mayer, S., Bewegungen der Verdauungs- usw. Apparate. In Hermann's Handb. V. 2. — 195) Meek, W. J., The influence of osmotic pressure on the irritability of skeletal muscle. Amer. Journ. of Physiol. 1906. Vol. 17. p. 8. — 196) v. Mehring, Ueber die Funktion des Magens. 12. Kongr. f. inn. Med. Wiesbaden 1893; Zur Funktion des Magens. Münchener med. Wochenschr. 1897. S. 723. — 197) Meihnizen, betr. Kodein. Pflüger's Arch. Bd. 7. S. 201. — 198) Meissner, R., Ueber die Beeinflussung der Morphinwirkung durch die Nebenalkaloide des Opiums. Biochem. Zeitschr. 1913. Bd. 54. S. 395; Pharmakologische Versuche am überlebenden Darm. Ebenda. 1916. Bd. 73. S. 236. — 199) Meltzer, Ein Beitrag zur Kenntnis der Reflexvorgänge, welche den Ablauf der Peristaltik des Oesophagus kontrollieren. Zentralbl. f. Physiol. 1905. Bd. 19. S. 793. — 200) Meltzer, S. J., und Auer, J., The action of ergot upon the stomach and intestine. Amer. Journ. of Physiol. 1906/07. Vol. 18. p. 143; Peristaltic movements of the rabbits coecum and their inhibition. Proc. soc. for exp. biol. et med. 20. Febr. 1907. p. 37. Ref. Zentralbl. f. Physiol. 1907. Bd. 21. S. 71; Physiol. a. pharm. studies of magnesium salts. IV. The relation of the salts to the peristalsis of gastro-intestinal canal. Amer. Journ. Physiol. 1906. Vol. 17. p. 313. — 201) Merzbacher, Die Folgen der Durchschneidung der sensiblen Wurzeln im unteren Lumbalmarke, im Sakralmarke und in der Cauda equina des Hundes. Pflüger's Arch. 1902. Bd. 92. S. 585. — 202) Meyer, O. B., betr. Morphium. 1909. Zentralbl. f. Physiol. — 203) Moreau, Sur l'action du sulfate de magnésie sur l'intestin. Arch. gén. de médecine. 1870. 6. série. T. 16. p. 232. — 204) Moritz, Studien über die motorische Tätigkeit des Magens. 1. Ueber das Verhalten des Druckes im Magen. Zeitschr. f. Biol. 1895. Bd. 32. S. 313; Ueber die Funktion des Magens. Münchener med. Wochenschrift. 1895. S. 1143; Ueber die Beziehungen zwischen Arzneien und Magen. Ebenda. 1898. S. 1521. — 205) Mosse, A. et Pellacini, P., Sur les fonctions de la vessie. Arch. italiennes de Biologie. 1882. Vol. 1. p. 97, 291; Die zit. Stelle nach L. Luciani. Physiologie des Menschen. 1906. Bd. 2. S. 434. — 206) Müller, J. W. Das Thebain. Marburg 1868. — 207) Müller, A., Beiträge zur Kenntnis von den Schutzeinrichtungen des Darmtraktes gegen spitze Fremdkörper. Pflüger's Arch. 1904. Bd. 102. S. 206. — 208) Munk, J., Versuche über die Wirkung des Oryptopin. Berlin 1873. (Diss.) — 209) Myers, H. B., Cross Tolerance. Altered Susceptibility to Codein, Heroin, Cannabis-Indica and Chloral-Hydrate in Drogs having an Acquired Tolerance for Morphine. Journ. of. Pharmacol. and Exp. Therapeutics. Vol. 7. p. 417. — 210) Nasse, Beitrag zur physiologischen Wirkung der Darmbewegung. Leipzig 1866. — 211) Neuberger, Ueber die Wirkung des kristallisierten Podophyllotoxins. Schmiedeberg's Arch. 1890. Bd. 28. S. 32. — 212) Nothnagel, Zur chemischen Reizung der glatten Muskeln: zugleich als Beitrag zur Physiologie des Darmes. 1882. Bd. 88. S. 1.; Ueber die Einwirkung des Morphins auf den Darm. Beitr. z. Physiol. u. Pathol. d. Darmes. Berlin 1884; desgl. Arch. f. pathol. Anatomie. Bd. 89; vgl. ebenda. Bd. 87. — 213) Oetinger, Das Narzein als Arzneimittel. Diss. Tübingen 1866. — 214) Openchowski, Ueber die nervösen Vorrichtungen des Magens. Zentralbl. f. Physiol. 1889. Bd. 3. S. 1. — 215) Derselbe, Ueber die Zentren und Leitungsbahnen für die Muskulatur des Magens. Arch. f. Physiol. 1889. S. 549. — 216) Orfila, Lehrbuch der Toxikologie, bearb. von



Krupp. Bd. 2. S. 203. — 217) d'Ornellas, Gaz. méd. de Paris 1873. Nr. 40, 43. Zit. nach v. Podwyssotzki. — 218) Ott, J., Action of Alcaloid of Opium. — 219) Padtberg, Ueber Stopfwirkung von Morphium und Opium bei Koloquinthen-Durchfällen. Arch. f. d. ges. Physiol. 1911. Bd. 139. S. 318. Der Einfluss des Magnesiumsulfats auf die Verdauungsbewegung. Ebenda. 1909. Bd. 127. S. 476. — 220) Pal und Berggrün, Ueber die Wirkung des Opiums auf den Dünndarm. Stricker's Arbeiten 1890. S. 38. — 221) Pal, J. a. O., Ueber eine typische Wirkung der Körper der Morphinreihe. Zentralbl. f. Physiolog. 1902. Bd. 16. S. 68; Neue Untersuchungen über die Wirkung des Opiums und Morphins auf den Darm. Wiener med. Presse. 1900. Bd. 41. S. 2071. — 222) Derselbe, Zur Kenntnis der tonischen Innervation des Dünndarms. Wiener klin. Wochenschr. 1899. Nr. 23; Die Wirkungen des Opiums, seiner Komponenten und Ersatzpräparate. Deutsche med. Wochenschr. 1913. I. S. 395; Ueber Beziehungen zwischen Zirkulation, Motilität und Tonus des Darmes. Wiener med. Presse. 1901. Nr. 44; Zur Erklärung der Darmwirkung des Atropins mit Rücksicht auf dessen Anwendung beim Ileus. Münchener med. Wochenschr. 1912. S. 1954. — 223) Parlow, Das Experiment als Methode medizinischer Forschung. Bergenau, Wiesbaden 1900. — 224) Parlow, Lintwarew, S. J., Die Bedeutung der Fette beim Uebergang des Mageninhaltes in den Darm. Diss. Petersburg 1901. Ref. in Biochem. Zentralbl. 1903. S. 96. — 225) Pawlow, Serdjukow, Ueber die Bedingungen des Uebertritts der Nahrung vom Magen in den Darm. Diss. Petersburg 1901. Ref. in Maly. 1899. S. 350. — 226) v. Pfungen, Einfluss der Reizung des kortikalen Darmzentrums auf den Dünndarm und den Spincter ileo-coecalis des Hundes. Pflüger's Arch. 1906. Bd. 114. S. 386. — 227) v. Podwyssotzki, Beitrag zur Kenntnis des Emetins. Schmiedeberg's Arch. 1879. Bd. 11. S. 231; Pharmakologische Studien über Podophyllinum peltatum. Ebenda. 1880. Bd. 13. S. 29. — 228) Pohl, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1894. Bd. 34. S. 87. Ueber Darmbewegungen und ihre Beeinflussung durch Gifte. Ebenda. 1894. Bd. 34. S. 87. — 229) Polichromie, Etude exp. sur l'action de l'ipecacuanha et sur alcaloid. Paris 1874. Zit. nach v. Podwyssotzki. — 230) Pollack, Narkophin als Ersatz für Morphium. Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 37. S. 1132. — 231) Popielski, Zur Physiologie des Plexus coeliacus. Arch. f. Physiol. 1903. S. 338. — 232) Popper, Ueber einen Unterschied in der Wirkung des Morphins und des Opiums auf den Darm. Deutsche med. Wochenschr. 1911. I. S. 308; Ueber die Empfindlichkeit des überlebenden Darmes auf Einwirkung der Opiumalkaloide. Arch. f. d. gesamte Physiol. 1913. Bd. 153. S. 574; Ueber einen Unterschied in der Wirkung des Morphins und des Opiums auf den Darm. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 7. — 233) Popper, E. und C. Fraenkel, Ueber die Wirkung der wichtigsten Opiumalkaloide auf den überlebenden Darm. Ebenda. 1912. I. S. 1318. — 234) Pott, Paul, Die wirksame Substanz des Opiumrauches. Bioch. Zeitschr. Bd. 42. S. 67. — 235) Prutz u. Ellinger, Ueber die Folgen der Darmgegenschaltung. I. u. II. Mitteilung. Arch. f. klin. Chirurg. 1902. Bd. 67. H. 4; 1904. Bd. 72. H. 2. — 236) Radziejewski, Zur physiologischen Wirkung der Abführmittel. Arch. f. Anat. u. Physiol. 1870. Bd. 1. — 237) Raiser, Th., Beiträge zur Kenntnis der Darmbewegungen. Diss. Giessen 1895. — 238) Rappoport, Ueber die Opium-Urethankombination. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therap. Bd. 9. — 239) Rehfisch, E., Ueber die Innervation der Harnblase. Virchow's Arch. f. patholog. Anat. 1900. Bd. 161. S. 529. — 240) Reid, E. W., Intestinal absorption of solutions. Journ. of Physiol. 1902. Bd. 28. S. 241. — 241) Reil, betr. Papaverin. Materia medica. Berlin 1857. — 242) Reissner, betr. Narzein. Allg. Zeitschr. f. Psych. 1867. Bd. 74. S. 24. — 243) Rodari, Experimentelle biologische Untersuchungen über das Pantopon. Therap. Monatsschr. 1919 Jan. — 244) Roger, Les mouvements de l'intestin à l'état normal et dans les occlusions expér. Journ. de physiol. et path. gén. 1906. Bd. 8. S. 54. — 245) Rossbach, Die physiologische Wirkung des Kolchizins. Pflüger's Arch. 1876. Bd. 12. S. 318; Beitrag zur Lehre von den Bewegungen des Magens, Pylorus und Duodenums. Arch. f. klin. Med. 1890. Bd. 46. S. 269; Beobachtungen über die Darmbewegungen des Menschen. Arch. f. klin. Med. 1890. Bd. 46. S. 323. — 246) Rothberger, Gegenseitige Beziehungen zwischen Kurare und Physostigmin. Pflüger's Arch. 1901. Bd. 87. S. 117. — 247) Rübsamen, betr. Morphium. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1908. Bd. 59. S. 227. — 248) Sabatani u. Fasola, Sur la fonction motrice de l'intestin. Arch. ital. de biol. 1900. T. 34.



p. 186. — 249) Sahli, H., Ueber das Pantopon. Therap. Monatschr. 1909; Ueber Pantopon. Münchener med. Wochenschr. 1910. — 250) Salvioli, Eine neue Methode für die Untersuchungen der Funktionen des Dünndarmes. Arch. f. Physiol. 1880. — 251) Derselbe, Du mode d'agir de l'extrait des capsules surrénales sur le tissu musculaire lisse. Arch. ital. d. Biol. 1902. T. 37. p. 386. — 252) Schapiro, N., Ueber die Wirkung von Morphium, Opium und Pantopon auf die Bewegungen des Magen-Darmtraktus des Menschen und des Tieres. Arch. f. d. gesamte Physiol. 1913. Bd. 151. S. 65. — 253) Schiff, Leçons sur la physiol. d. l. digestion. T. 2. p. 450. Zit. nach S. Mayer in Hermann's Handb. — 254) Schlimpert, Ueber die Verwendung des Narkophins in der Gynäkologie. Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 28. — 255) Schmidt, H., Zur Opiumwirkung. Ebenda. — 257) Schmidt, Beobachtungen über die Zusammensetzung des Fistelkotes bei einem Patient mit Anus praeternaturalis am unteren Ende des Ileum usw. Arch. f. Verdauungskrankh. 1898. Bd. 4. S. 137. — 257) Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakologie. Leipzig 1902. Vogel. — 258) Schmiedeberg u. Koppe, Das Muskarin. Ebenda. 1869. — 259) Schroeder, Untersuchungen über die pharmakologische Gruppe des Morphins. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 17. S. 96; Beitr. z. Anat. u. Phys. Bd. 8. S. 136. — 260) Schroff, betr. Narkotin, Kodein, Papaverin. Pharm. 1856. S. 476. — 261) Schüpbach, Ueber den Einfluss der Galle auf die Bewegung des Darmes. Zentralbl. f. Physiol. 1907. Bd. 31. Nr. 12. — 262) Schultz, P., Zur Physiologie der längsgestreiften (glatten) Muskeln der Wirbeltiere. 4. Beitrag. Arch. f. Physiol. 1903. Suppl., S. 1; Ueber die angebliche refraktäre Periode der Darmmuskulatur von Warmblütern. Ebenda. 1905. Suppl. S. 23. — 263) Schütz, Ueber die Einwirkung von Arzneistoffen auf die Magenbewegung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 21. S. 341. — 264) Schweder, Inaug.-Diss. Dorpat 1889. — 265) Schwenter, J., Ueber die Verdauungsversuche mit Opium usw. Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. Schweizer Rundschau f. Med. H. 13. S. 1; Einfluss von Opium und dessen Derivaten auf den Verdauungstraktus. Ebenda. 1911. H. 52; Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen. 1912. Bd. 17. u. 18. — 266) Seegen, Physiologisch-chemische Untersuchungen über den Einfluss des Glaubersalzes auf die Funktion des Stoffwechsels. Wiener akad. Sitzungsber. 1864. Bd. 49. II. S. 160. — 267) Sherrington, On reciprocal innervation of antagonistic muscles 7. note. Proc. roy. soc. 1905. Vol. 76. p. 164. — 268) Sichting, Therapeutische Wirkung des Papaverins und Narzeins. Bonn 1869 (Diss.) — 269) Siebert, Untersuchungen über die physiologische Wirkung des Apomorphins. Dorpat 1871 (Diss.) — 270) Sick, Studien über Magenbeschwerden mit besonderer Berücksichtigung der aktiven Erweiterungsfähigkeit des Fundusteils. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 92. — 271) Smith, M., The Synergism of Morphin and the Scopolamine. Journ. of Pharm. and exper. Therap. 1915. Vol. 7. p. 407. — 272) Sokoloff, O. und Luchsinger, Zur Physiologie des Urethans. Arch. f. d. ges. Physiol. 1881. Bd. 26. S. 464. — 273) Solon, U., betr. Kodein. Arch. gén. de méd. 1834. S. 692. — 274) Spitzer, W., Experimentaluntersuchungen über die Darmwirkung des Opiums und Morphins. Arch. f. pathol. Anat. 1891. Bd. 123. S. 593. — 275) Stadelmann, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Abführmitteln bei Gallenababwesenheit im Darm. Schmiedeberg's Arch. 1896. Bd. 37. S. 352. — 276) v. Stalewski, Ueber die Anwendung der Opiate, im besondern des Narkophins in der ärztlichen Praxis. Therap. d. Gegenw. 1912. Novemberh. — 277) Stewart, C. C., Mammalian smooth muscle. The cat's bladder. Amer. Journ. of Physiol. 1901. Vol. 4. p. 185. — 278) Stierlin u. Shapiro, Die Wirkungen von Morphin, Pantopon und Opium auf die Bewegungen des Verdauungstraktus bei Mensch und Tier. Münchener med. Wochenschrift. 1912. Nr. 50. S. 2714. — 279) Straschesko, Zur Physiologie des Darmes. Petersburg 1904 (Diss.). Zit. nach Boldireff's Zeitschr. f. Entwicklungslehre. 1907. Bd. 1. S. 129. — 280) Straub, W., Zur Muskelphysiologie des Regenwurms. Arch. f. d. ges. Physiol. 1900. Bd. 79. S. 379; Zur Physiologie des Aplysienherzens. Ebenda. 1901. Bd. 86. S. 504; Fortgesetzte Studien am Aplysienherzen (Dynamik, Kreislauf und deren Innervation) nebst Bemerkung; Zur vergleichenden Muskelphysiologie. Ebenda. 1904. Bd. 103. S. 429; Die pharmakologische Wirkung des Narkotins im Opium. Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 41. S. 419; Ueber Narkophin, ein rationelles Opiumpräparat. Münchener med. Wochenschr. 1912. Bd. 2. S. 1542; Die pharmakodynamische Wirkung des Narkotins im Opium. Biochem. Zeitschr. 1912. Bd. 41. S. 419. —



281) Streuli, Zeitschr. f. Biol. 1917. — 282) Takahaschi, M., Quantitative experimentell-therapeutische Versuche zur Ermittlung der stopfenden Bestandteile im Opium. Pflüger's Arch. 1914. Bd. 159. S. 327. — 283) Tantini, In Omodei, ann. univ. di med. 1824. Vol. 31. Zit. nach S. Mayer in Hermann's Handbuch. — 284) Tauber, E., Ueber das Schicksal des Morphiums im tierischen Organismus. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1890. Bd. 27. S. 336. — 285) Thiry, Ueber eine neue Methode den Dünndarm zu isolieren. Wiener Akad.-Ber. 1964. Bd. 50. I. S. 77. — 286) Traversa, Action de l'Atropine sur les mouvements intestinaux. Arch. ital. Biol. 1897. Vol. 28. p. 484; Mécan. d'action de la physostigmine sur les mouvem. de l'intestin. Ibid. 1898. Vol. 31. p. 327 (Ref.). — 287) Trendelenburg, P., Physiologie und pharmakologische Versuche über die Dünndarmperistaltik. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 81. S. 55. — 288) Truhart, Ein Beitrag zur Nikotinwirkung. Dorpat 1869 (Diss.). — 289) Tschirch, Versuch einer Theorie der organischen Abführmittel, welche Oxymethylantrachinose enthalten. Schweiz. Wochenschr. f. Chem. u. Pharm. 1898. Nr. 23; Die Oxymethylantrachinone und ihre Bedeutung für einige organische Abführmittel. Ber. d. Deutschen Pharm. Ges. 1898. Bd. 8. H. 5. — 290) Tyrode, M. V., The mode of action of some purgative salts. Arch. Intern. de Pharm. et de Thérap. 1910. T. 20. p. 205. — 291) Uexküll, S., Studien über den Tonus. Die Blutegel. Zeitschr. f. Biol. 1905. Bd. 46. S. 372; Die ersten Ursachen des Phytmus in der Tierreihe. Ergebn. d. Physiol. 1904. Bd. 3. II. S. 1. — 292) Uhlmann, Fr., Beitrag zum Opiumproblem. III. Mitteilung. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1919. Nr. 42. — 293) Umanski, Ueber die Wirkung der Ballaststoffe des Opiums. Inaug.-Diss. Bern 1917. — 294) Unger, M., Beiträge zur Wirkungsweise des Atropins und Physostigmins auf den Dünndarm von Katzen. Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol. 1907. Bd. 119. S. 373. — 295) Vahlen, E., Die chemische Konstitution des Morphins in ihrer Beziehung zur Wirkung. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1902. Bd. 47. S. 368; Desgl. ebenda. 1903. Bd. 50. S. 123. — 296) Valentin, G., Eudiometrisch-toxikologische Untersuchungen. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 11. S. 65. — 297) Vieth, Ueber ein synthetisch gewonnenes Abführmittel. Münchener med. Wochenschr. 1901. Nr. 35. — 298) Vinci, G., Azione della morfina e di alcuni suoi derivati sul cuore isolato di mammifero. Arch. intern. de Pharm. 1907. Vol. 17. p. 5. — 299) Wachs, Das Kodein. (Inaug.-Diss.) Marburg 1868. — 300) Wallace u. Cushny, Ueber die Darmresorption und salinische Abführmittel. Pflüger's Arch. 1899. Bd. 77. S. 202. — 301) Wertheimer-Raffalovich, Experimentelle Untersuchungen über die Pantoponwirkung. Inaug.-Diss. Bern 1910. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 37. S. 1700. — 302) Untersuchungen über die Wirkungen der Kalabarbohne. Dorpat 1867. (Diss.) — 303) Winkler, betr. Morphium. Beitr. z. exp. Pathol. 1902. — 304) Winkler und Katz, Ueber die Abhängigkeit des Ileocökalverschlusses von Nerveneinflüssen. Ebenda. Wien 1902. — 305) Winternitz, H., Ueber morphinfreies Pantopon und die Wirkung der Nebenalkaloide des Opiums am Menschen. Münchener med. Wochenschrift. 1912. S. 853. — 306) Winterstein, E., Ein Beitrag zur quantitativen Bestimmung des Morphiums. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1910. Bd. 62. S. 139. — 307) Witkowski, L., Ueber die Morphiumwirkung. Ebenda. Bd. 7. S. 247. — 308) Wortmann, Beitrag zur Kenntnis des Laudanosins. Diss. Marburg 1874. — 309) Yanase, Beitrag zur Physiologie der peristaltischen Bewegung des embryonalen Darmes. I. Mitt. Pflüger's Arch. 1907. Bd. 117. S. 345. — 310) Zeelen, v., Ueber die Wirkung borninierter Opiumalkaloide. Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm. 1911. Bd. 13. — 311) Zehbe, Narkophin, ein neues Morphiumersatzmittel. Münchener med. Wochenschrift. 1912. Nr. 28; Ueber den Einfluss des Opiums und seiner Derivate auf die motorische Funktion des normalen menschlichen Magendarmkanals. Ther. Monatsh. 1913. S. 406. — 312) Zuntz, Ed., Contribution à l'étude de l'action de la morphine sur la digestion de la viande chez le chien. Travail du laboratoire de Thérapeutique de l'Université de Bruxelles publié par l'Académie Royale de Médecine de Belgique. T. 20. p. 3. — 313) Zuntz u. v. Mehring, Inwiefern beeinflusst Nahrungszufuhr die tierischen Oxydationsprozesse. Pflüger's Arch. 1883. Bd. 32. S. 173. — 314) Zwicke, Die wirksamen Bestandteile der Konvolvulaceen: Konvolvulin und Jalappin in historischer, chemischer und physiologischer Hinsicht. Diss. Halle 1869.

VII.

Aus einem Festungslazarett.

# Veränderungen des Blutes nach Nahrungsaufnahme.

Von

Dr. **W. Arnoldi,**

Assistenten der II. medizinischen Klinik der Charité, Berlin.

(Mit 3 Kurven im Text.)

Die Arbeiten der letzten Jahre, die über den Einfluss der Flüssigkeitszufuhr auf den Hb-Gehalt und die Serumeiweisskonzentration des Blutes handeln, fassen die Fragestellung vom Standpunkt des gesamten Wasserhaushaltes. Dabei war aufgefallen, dass die vorausgegangene Ernährung (NaCl), wie auch die Reizbarkeit des Vasomotorensystems auf die Resultate eine deutliche Wirkung ausübt[1]). Hier soll nun festgestellt werden, inwieweit Nahrungsaufnahme einmal mit geringer, dann ohne gleichzeitige Flüssigkeitszufuhr auf die Konzentration des Blutes in der Peripherie eine Wirkung ausübt.

Wenn wir dabei Aenderungen des Hb-Gehaltes feststellen, so sind diese zunächst nur für die lokalen Kapillarbezirke erwiesen, während die Behauptung, dass der Wassergehalt des Gesamtblutes solche Schwankungen aufwiese, in jedem Einzelfalle erst zu beweisen wäre.

Die Hb-Aenderungen sind reaktiv durch den Reiz der Nahrungsmittel verursacht. Sie erlauben Rückschlüsse auf den Flüssigkeitsaustausch zwischen Gewebe und Blut und vielleicht auch auf einige andere physiologische Vorgänge zu ziehen. So wird ein wasserreicheres Blut, das in vermehrter Menge durch die erweiterten Lungen- und Hautgefässe fliesst, zu einer vermehrten Perspiration Veranlassung geben: starke Perspirationen bei gewissen Personen nach Aufnahme von Flüssigkeiten vielleicht auch nach einzelnen trocknen Speisen, nicht rein quantitativ durch Wasservermehrung des Haushaltes von aussen, sondern reaktiv zu denken. Der Zustrom erfolgt aus der Gewebsflüssigkeit, worauf andere Untersucher bereits hinwiesen, insbesondere Veil. Die analeptische Wirkung eines Schluckes Kognak bei Kollaps ist nicht durch die Zufuhr und schnelle Verwertung von Alkohol verständlich, dagegen würde die Aufdeckung einer Flüssigkeitsverschiebung, einer starken Reaktion auf einen kleinen Reiz zur Erklärung viel eher beitragen. Ebenso wird ein prozentual zuckerreicheres Blut andere biologischen Eigenschaften haben als ein solches mit verminderter Zuckerkonzentration und ähnliches mehr.

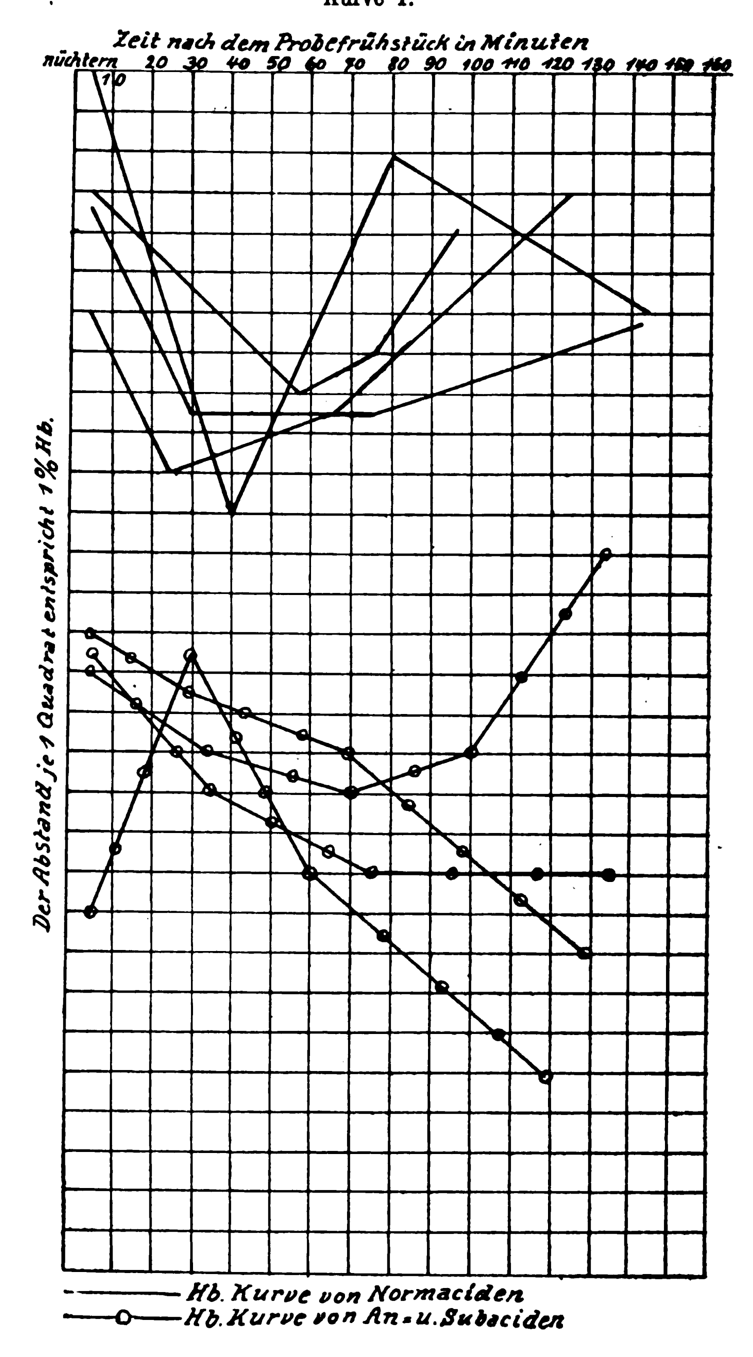
Bei allen Untersuchten wurden die Säurewerte des Magensaftes ein oder mehrere Male kurze Zeit vor oder nach den Blutuntersuchungen festgestellt. Die verabfolgten Nahrungsmittel waren von durchaus gleichmässiger Zusammensetzung, die Untersuchungen erstreckten sich auf einen

1) Vgl. vor allem die Arbeiten von Veil, Deutsches Arch. f. klin. Med.



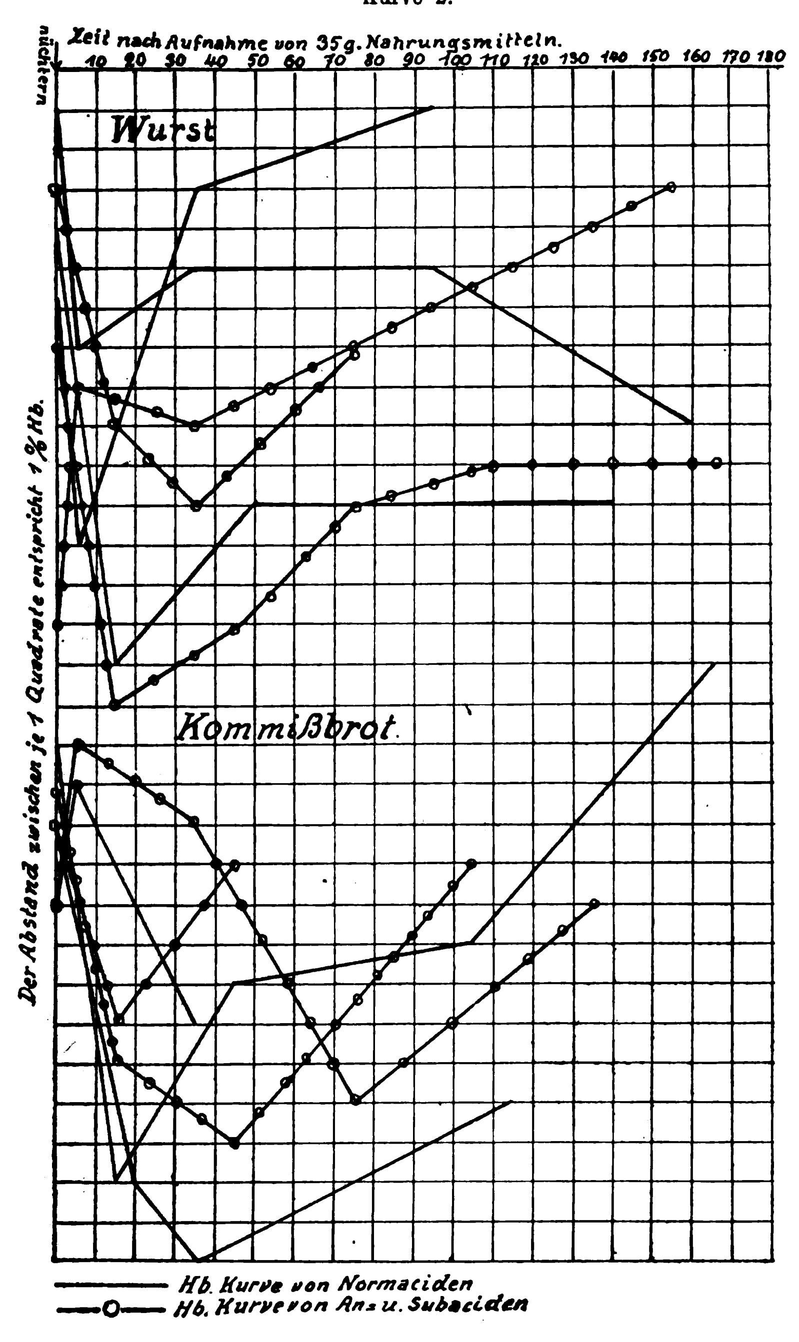


Kurve 1.




Zeitraum von drei Monaten. Die vorausgegangene Ernährung reichte an die untere Grenze der Norm, dazu kam der seelische Druck der Kriegszeit, der seinen biologischen Einfluss geltend machte. Es war eine Zeit, in der mehr Anazide und Normazide Aufnahme fanden, während die Monate vorher mehr Superazide beobachtet wurden. Ich möchte glauben, dass manche Untersuchte mit normalem Magensaft dennoch den exzitativen Sekretionsneurotikern auf Grund des gesamten klinischen Befundes zuzu-

Kurve 2.

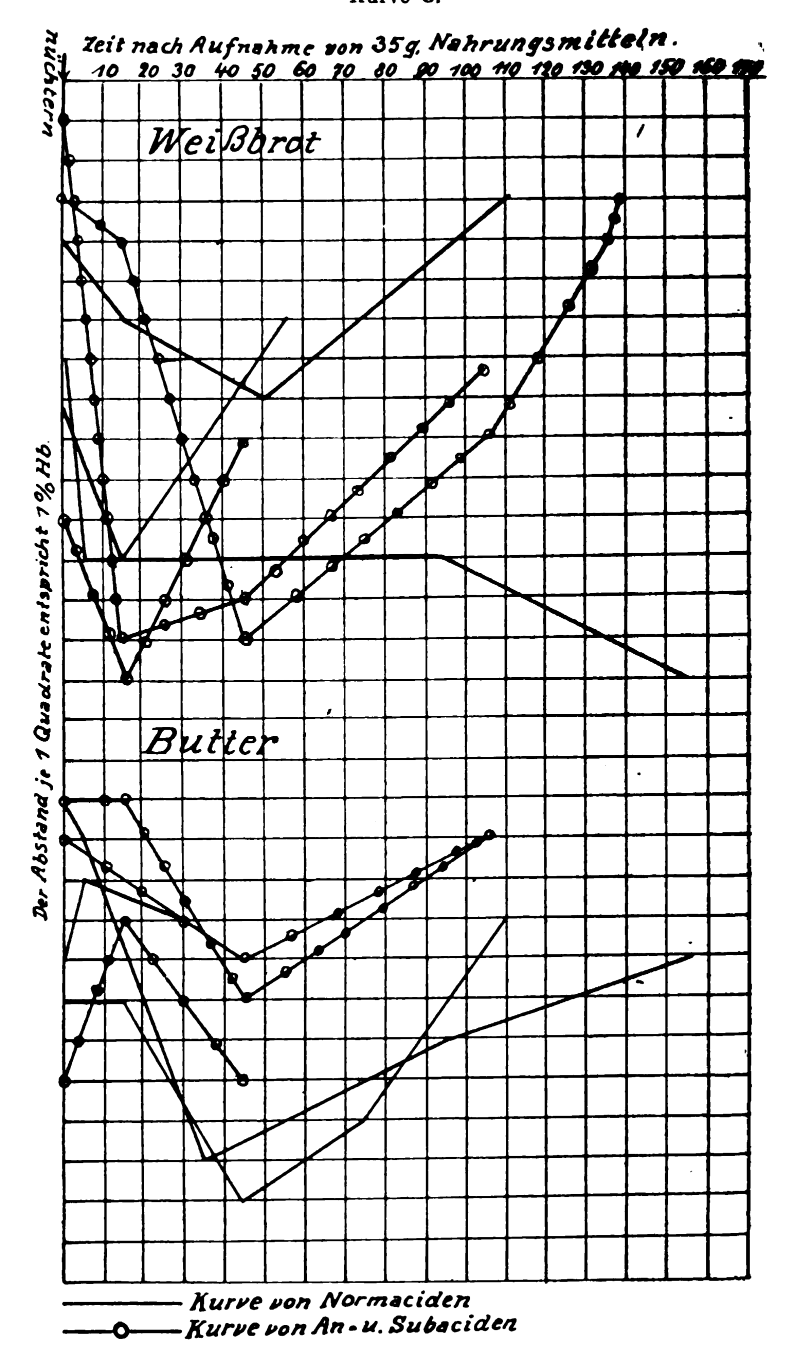



teilen waren, wie überhaupt der Begriff exzitative und depressive Sekretionsneurose viel treffender als Superazidität und Subazidität das Prinzipielle dieser Störungen markiert[1]).

Es wurde untersucht nach einem gewöhnlichen Ewald-Boas'schen Probefrühstück (P.-F.), nach einem solchen mit verringerter Flüssigkeits-

1) Modrakowski in Mohr-Staehelin's Handb. d. inn. Med. Bd. 3.

Kurve 3.




zufuhr (100 ccm Tee), was keinen besonderen Einfluss ausübte; endlich nach trockenen Speisen: je 35 g Wurst, Kommissbrot, Weissbrot und Butter.

Von dem gesamten Untersuchungsmateriale, das 140 Reihen bei 60 Patienten umfasste, geben einige Beispiele in Kurvenform die im ganzen sich wiederholenden Verhältnisse wieder. Insbesondere war noch zwischen den Reaktionen Normazider und Anazider zu unterscheiden. Bei sorgfältigem Arbeiten gelingt es, mit dem Autenrieth'schen oder dem



Sahli'schen Bestimmungsapparat sehr genaue Hb-Werte bei recht geringer Abweichung der Doppelbestimmungen zu erzielen.

Nach P.-F. kam es bei Gesunden meist zu einer leichten Hb-Senkung von kurzer Dauer, bei Anaziden dagegen zu einer länger dauernden (lange „Depression" i. e. Wasserzustrom zum Blut), mitunter auch zu einer anfänglichen Umkehr der Kurve: Anstieg anstatt Abfall. Die Menge der Flüssigkeitszufuhr ist nicht von Bedeutung, die Kurve nach P.-F. mit geringeren Teemengen bleiben die gleichen. Noch mehr beweisen dies die Kurven nach trockenen Speisen: Von 15 Fällen, bei denen jeder auf seine Reaktionen nach Einnahme von 35 g Wurst, Kommissbrot, Weissbrot und Butter untersucht wurde, gebe ich hier nur sechs Resultate (drei Normazide, drei Anazide) wieder, da die anderen sich ganz analog verhielten.

Zwischen den Kurven nach Aufnahme von Wurst, Kommissbrot und Weissbrot bestehen geringe Unterschiede, deutlicher sind diese jedoch beim Vergleich mit der Butterkurve, welche entschieden flacher verläuft, d. h. die Reaktion ist geringer. Vorausgesetzt, dass diese Verhältnisse auch bei anderen Nahrungsmitteln wiederkehren, wäre zu sagen, dass Sekretionserreger eine deutliche, Sekretionsdämpfer bzw. schwächere Erreger eine geringere oder keine Reaktion hervorrufen. Ferner ist, wie aus dem Vergleich aller Kurven der 15 untersuchten Fälle, sowie auch der anderen, hervorgeht, die Intensität der Reaktion nicht nur von der Art der aufgenommenen Nahrungsmittel, sondern auch von der Anspruchsfähigkeit und Reizschwelle der Vasomotoren, endlich von der für die Flüssigkeitsverschiebung zur Verfügung stehenden freien Gewebswassermenge u. a. m. abhängig.

Die Serumeiweisskonzentration wird ebenfalls geändert. Einige Untersuchungen nach P.-F. seien hier aufgeführt.

| Nummer | Magensaft | | | Zeit*) | Hb | Serum-eiweiss | Nummer | Magensaft | | | Zeit*) | Hb | Serum-eiweiss |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Freie HCl | Geb. HCl | Gesamte Azidität | | pCt. | pCt. | | Freie HCl | Geb. HCl | Gesamte Azidität | | pCt. | pCt. |
| 1 | 40 | 75 | 85 | nüchtern | 91 | 8,06 | 7 | 3 | 25 | 34 | nüchtern | 63 | 8,45 |
| | | | | 40 | 80 | 7,85 | | | | | 45 | 75 | 8,39 |
| | | | | 80 | 89 | 7,93 | | | | | 120 | 76 | 8,22 |
| | | | | 145 | 85 | 7,85 | 8 | 0 | 18 | 32 | nüchtern | 74 | 7,85 |
| 2 | 38 | 64 | 68 | nüchtern | 95 | 7,89 | | | | | 65 | 69 | 7,70 |
| | | | | 35 | 84 | 7,35 | | | | | 120 | 72 | 7,92 |
| | | | | 76 | 88 | 7,72 | 9 | 0 | 16 | 22 | nüchtern | 91 | 7,85 |
| | | | | 135 | 93 | 7,52 | | | | | 30 | 98 | 8,05 |
| 3 | 20 | 54 | 66 | nüchtern | 85 | 8,28 | | | | | 60 | 92 | 7,72 |
| | | | | 20 | 93 | 7,89 | | | | | 120 | 87 | 7,62 |
| | | | | 60 | 90 | 8,05 | 10 | — 9 | 28 | 31 | nüchtern | 98 | 7,98 |
| | | | | 120 | 97 | 7,70 | | | | | 30 | 97 | 7,72 |
| 4 | 14 | 40 | 58 | nüchtern | 71 | 7,76 | | | | | 70 | 95 | 7,57 |
| | | | | 55 | 72 | 7,59 | | | | | 130 | 90 | 7,57 |
| | | | | 120 | 68 | 7,20 | 11 | —24 | 0 | 10 | nüchtern | 97 | 8,45 |
| 5 | 11 | 28 | 42 | nüchtern | 88 | 7,70 | | | | | 30 | 92 | 7,85 |
| | | | | 25 | 85 | 7,98 | | | | | 75 | 92 | 8.04 |
| | | | | 120 | 72 | 7,85 | | | | | 135 | 92 | 8,06 |
| 6 | 6 | 30 | 42 | nüchtern | 73 | 8,04 | | | | | | | |
| | | | | 35 | 79 | 8,11 | | | | | | | |
| | | | | 120 | 79 | 8,88 | | | | | | | |

*) Die Zahlen entsprechen den Minuten nach Aufnahme eines Probefrühstücks.

Untersuchungen von Proben, die verschiedenen Körperstellen der Haut entnommen wurden, ergaben in einem Falle Uebereinstimmung zwischen Ohr- und Handkapillarblut; in einem zweiten Fall eine Abweichung der Probe aus dem Ohr. Nach einem kalten Armbad verringerte sich in einem Fall die Serumeiweisskonzentration gleichmässig, in einem anderen Falle ungleichmässig. Das kalte Armbad führte an der gleichen Hand zu einer deutlichen Verminderung der Serumeiweisskonzentration des Kapillarblutes.

| Nummer | Fall | Körperstelle | Serumeiweiss in pCt. vor dem Armbad | Serumeiweiss in pCt. nach 10 Minut. kaltem Armbad des rechten Unterarmes |
|---|---|---|---|---|
| 1 | 46 jähr. Arbeiter . . | r. Ohr | 7,24 | |
| | | l. Ohr | 7,26 | — |
| | | r. Hand | 7,20 | |
| | | l. Hand | 7,26 | |
| 2 | 46 jähr. Landwirt . . | r. Ohr | 7,63 (!) | |
| | | l. Ohr | 7,98 | — |
| | | r. Hand | 7,89 | |
| | | l. Hand | 7,96 | |
| 3 | 37 jähr. Winzer. . . | r. Ohr | 7,42 | 7,52 (!) |
| | | r. Hand | 7,52 | 7,26 |
| 4 | 18 jähr. Schleifer . . | r. Ohr | 7,57 | 7,33 |
| | | r. Hand | 7,42 | 7,22 |

Blutuntersuchung nach Armbädern, die ich früher mit Herrn Ahmed ausführte, ergaben ein ebenso wechselvolles Verhalten der Proben aus den verschiedenen Kapillargebieten. (Ich erinnere hier an die Plethysmogramme von Weber, die am Ohr oft eine andere Volumschwankung wie am Arme zeigten, das Gleiche findet sich hier in Bezug auf die Hb-Konzentration.) Das Axiom, dass die Blutzusammensetzung morphologisch und chemisch an allen Orten des Körpers zu gleicher Zeit die gleiche wäre, bedarf dringend einer weiteren Prüfung, wenn es nicht schon jetzt überhaupt abzulehnen ist. Es sei deshalb nochmals hervorgehoben, dass wir aus den Untersuchungen des Kapillarblutes im Anschluss an gewisse Vorgänge wie Getränke, Speiseaufnahme, Bäder usw. viel eher das Spiel der Vasomotoren und die Möglichkeit des Zu- und Abflusses zwischen Blut und umgrenzendem Gewebe zu erkennen vermögen, als dass wir im Stande wären, weitgehende Schlüsse auf den gesamten Wasserhaushalt zu ziehen. (Analoge Reaktionen wie hier sind in vielen Organen als Begleiterscheinung von Exkretion und Sekretion anzunehmen, so wird ein regerer Stoffaustausch angeregt.) Besonders ergiebige und weitverbreitete derartige Blut- und Flüssigkeitsverschiebungen, wie sie in unseren Fällen anzunehmen sind, bedürfen einer grossen Arbeitskraft. Die spezifische Verdauungsarbeit nach Eiweiss, Kohlehydraten und Fetten wären daraufhin zu untersuchen, ob einem höheren Verbrauch von Kalorien in Bezug auf die Verdauungsarbeit selbst eine entsprechend stärkere Flüssigkeits- und Blutverschiebung gegenüberstände, weiter die Frage, ob häufige und schroffe derartige Flüssigkeitsverschiebungen (z. B. bei Fleischgenuss) zur schnelleren Abnutzung des Gefässsystems beitragen. Endlich ist noch zu zu entscheiden, ob die normale Reaktion immer in einer Senkung der



Hb-Kurve, z. B. nach P.-F., bestände und ein positiver Ausschlag eine pathologische Reaktion wäre (analog der plethysmographisch registrierten Umkehrung normaler Volumänderungen); endlich der Einfluss der Menge, der Schwellenwert nach oben und unten, der optimale Wert, Getränke usw.

Eine Berechnung der in Bewegung setzenden Flüssigkeitsmengen wäre zu unbestimmt und schätzungsweise. Jedenfalls muss es sich um energische Zu- und Abflüsse handeln.

Zusammenfassung: Durch die Aufnahme selbst geringer Mengen von Nahrungsmitteln kommt es mit und ohne gleichzeitige Flüssigkeitszufuhr zu einer Flüssigkeitsverschiebung zwischen Gewebe und Blut. Die starken Magensafterreger verursachen meist eine stärkere Reaktion als die schwächeren bzw. (indirekte) Dämpfer der Magensaftsekretion. Das depressive Moment der An- und Subazidität findet in der Hb-Kurve häufig einen sichtbaren Ausdruck. Die Serumeiweisskonzentration ändert sich nach Aufnahme eines P.-F. mehr oder weniger erheblich. Alle Konzentrationsänderungen des Blutes müssen hier als die Folgen vasomotorischer Einflüsse angesehen werden, sie gelten nur für die lokalen Untersuchungsbezirke, während Rückschlüsse auf das Gesamtblut nicht ohne weiteres erlaubt sind.

---



VIII.

Aus der Internen Klinik der ungarischen Universität Kolozsvár
(Direktor: Prof. Dr. M. Jancsó).

# Daten zur Wirkung der Extrakte einiger innerer Drüsen bei Osteomalazie.

## (N-, Ca-, Mg- und P-Stoffwechseluntersuchungen.)

Von

Dr. **Aladár Elfer,** klinischem Adjunkt. und Dr. **J. Kappel,** Universitätsassistent.

Auf Grund unserer vor Jahren gemachten Erfahrung, dass bei einem Falle von pathologischer Fettleibigkeit nach subkutaner Anwendung des infundibulären Extraktes der Hypophysis eine vorübergehende Zurückhaltung der P-, Ca- und Mg-Elemente zu finden war, hielten wir schon damals, abgesehen von jeder Verallgemeinerung, die subkutane Anwendung dieses Stoffes bei denjenigen Krankheiten für geeignet, wo die Störung von Seiten des Knochengerüstes das Hauptcharakteristikum bildet. Wir dachten hauptsächlich an die Möglichkeit der ausgedehnteren Anwendung bei Osteomalazie und Rachitis. Da wir derartige experimentelle Erfahrungen bei unserem Krankenmateriale nicht sammeln konnten, hielten wir es für genügend, in erster Reihe die Frage beantworten zu können, ob wohl bei Osteomalazie auf subkutane Verabreichung des infundibulären Teiles der Glandula pituitaria im Stoffwechsel der N-, Mg-, Ca- und P-Elemente besondere Abweichungen zu bemerken sind? Ob die eventuelle Retention der genannten Elemente, wie schon in einem Falle zu beobachten war, zu bemerken ist oder nicht?

Unsere diesbezüglichen Daten haben wir im vergangenen Jahre in der Festschrift zu Ehren der 25jährigen Tätigkeit des verstorbenen Herrn Universitätsprofessors Hofrat Dr. D. Szabó zusammenfassend aufgezeichnet. Doch wollen wir kurz auch bei dieser Gelegenheit auf diese Daten zurückkommen, und zwar deshalb, weil wir die obige Frage gegenwärtig eigentlich darum in den Vordergrund stellen, um unsere Grundfrage, ob wir bei Osteomalazie nach Anwendung der Extrakte einzelner innerer Drüsen in der Exkretion obiger Elemente einen grösseren Unterschied bemerken können, zu beleuchten. Und hier müssen wir auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen eine derartige Wirkung des Extraktes vom hinteren Teile der Hypophysis kurz bekannt geben.

Abderhalden sagt in seinem „Lehrbuch der physiologischen Chemie“ (II. Ausgabe, 1915, Seite 785): „Leider fehlen noch ausgedehnte Stoffwechselversuche bei der Osteomalazie und zwar vor und nach ihrem

Ausbruch". Und ebenfalls Abderhalden erwähnt als einzig zuverlässige Daten diejenigen, wo die Ausscheidung des Ca die Einnahme bedeutend übertrifft. Als interessante Erscheinung erwähnt er im Gegensatze dazu, dass der Organismus das Mg-Element zurückbehält. Wenn auch nicht in diesem Sinne, so können wir doch in der deutschen und ungarischen Literatur über kurzdauernde genaue Stoffwechseluntersuchungen lesen bei ausgebildeter Osteomalazie. Diesbezügliche Daten hat Siegfried Neumann im Jahre 1894 und 1896 bekannt gemacht. Den Wert dieser Arbeit erhöhen seine mit Kastration verbundenen Versuche, wobei wir auch sehen können, in welcher Weise nach Kastration der negative Ca-Stoffwechsel die Retention aufweist (sein I. Fall). Auf Grund jener Bedingung, welche Abderhalden gerade bei Osteomalazie aufstellt, wäre es schwer, Stoffwechseluntersuchungen zu machen. Es ist bekannt, wie latent die Symptome bei Beginn der Krankheit sind und in jenem Stadium, wo die Osteomalazie klinisch vor uns steht, sind die mit Veränderung des Knochengerüstes einhergehenden und bisher für charakteristisch gehaltenen Störungen entweder schon abgelaufen oder im Ablaufe. Wir erwähnen eine Beobachtung ebenfalls von Neumann, wo bei einem schweren Falle von Osteomalazie in der Ausscheidung des Ca keine Störung zu finden war.

Die Aetiologie der Osteomalazie ist uns nicht bekannt. Der zu ihrer Pathogenese führende Weg aber ist im Aufbau. An die Namen von Pommer und Recklinghausen knüpfen sich hauptsächlich jene Untersuchungen, welche auf die anatomische Identität der Osteomalazie mit Rachitis hinweisen. Dem praktischen Arzte erscheint natürlich die Identifikation dieser zwei Krankheiten fremd, obzwar der grosse Kliniker Trousseau gerade auf Grund seiner klinischen Untersuchungen so entschieden sagt, dass die Erweichungsprozesse, welche sich im entwickelten oder in Entwicklung stehenden Knochengerüste zeigen, die gleichen sind, und dass die Unterschiede in den physiologischen Verhältnissen ihre Erklärung finden. Es wird genügen, wenn wir die so oft erwähnten Worte des grossen Virchow in Erinnerung bringen: „In der Osteomalazie wird wirklich resorbiert, Festes wird weich. In der Rachitis wird im wesentlichen nichts resorbiert, das Weiche wird nicht fest" (1853).

Die morphologischen Untersuchungen haben in die dualistische Auffassung Virchow's eine Lücke geschlagen. Nach den ausgedehnten Untersuchungen von Schmorl und den schon erwähnten von Pommer und Recklinkhausen kommt die Weichheit der Knochen in beiden Krankheiten nicht nur durch die pathologische Ca-Entziehung, Resorption (Halisterese) und den Zerfall der festen Knochensubstanz zu stande, sondern durch die Bildung der Knochengrundsubstanz, welche Ca nicht enthält (osteoid) und nicht über die Eigenschaft verfügt, die komplexe Kalziumverbindung zu binden. Die übrigen eventuell zur Beobachtung kommenden Unterschiede, welche zwischen rachitischen und osteomalazischen Knochen zu sehen sind, wären mit einfachen Altersunterschieden zu erklären. Danach ist es zu verstehen, dass unsere Kenntnisse der Pathogenese der Osteomalazie erst in der Entwicklung begriffen sind. Die jetzige Lage der morphologischen Richtung weist die Forscher auf jenen



Weg, der zur Entwicklung der Krankheit führt. Klinisch sind die Erkrankungen an Osteomalazie viel seltener zu beobachten als die Rachitis. Im Hinblicke aber auf die morphologische Verwandtschaft können wir es nicht vermeiden, das in der Pathogenese der Rachitis Beobachtete auch bei Erforschung der Pathogenese der Osteomalazie zu Hilfe zu nehmen.

Im Jahre 1913, als wir die Wirkung des hinteren Teiles der Hypophysis im osteomalazischen Mineralstoffwechsel untersuchten, hielten wir uns nicht nur bloss das praktische Ziel vor Augen, dem von anderen schon in die Wege gesetzten praktischen Heilverfahren eine theoretische Unterlage zu geben, sondern wir wollten einigermassen Einblick gewinnen in den Verbrauch der wichtigeren Mineralstoffe, namentlich des Ca, Mg und P. Das Sammeln von Daten war eines unserer Hauptziele, welches bei osteomalazischer Erkrankung neben der Kenntnis der Pathogenese der Rachitis unbedingt notwendig ist. Unsere andere Frage, ob unter Einwirkung der verschiedenen inneren Drüsen und anderen chemischen Stoffe in der Ausscheidung der obigen Elemente eine auffallendere Abweichung zu finden ist, stützt sich auf die schon bei Rachitis bekannte Ansicht, dass die gleichmässige Funktion der inneren Drüsen im Aufbau der Knochensubstanz eine Notwendigkeit ist. Auch in der Pathogenese der Osteomalazie haben die inneren Drüsen eine wesentliche Rolle, dies beweisen die bisherigen Erfahrungen; daher sind jene Serienuntersuchungen, in welchen nach der Wirkung der Extrakte der inneren Drüsen auf die Ausscheidung der die Knochen aufbauenden Mineralstoffe bei Osteomalazie geforscht wird, wünschenswert. Insoweit wir uns aus der Literatur in dieser Frage orientieren konnten, wurden systematische Arbeiten nach jener Richtung nicht gemacht; wir fanden sogar, als wir im Jahre 1913 unsere Untersuchungen begannen, auch über Rachitis keine derartigen Daten. Die über Rachitis veröffentlichte gleichartige Arbeit von R. Bieling ist uns erst nach Beendigung unserer Stoffwechseluntersuchungen zur Kenntnis gekommen.

Unsere Mineralstoffwechselversuche machten wir nach den Regeln, welche wir in unseren Arbeiten gleicher Richtung schon wiederholt beschrieben haben. Wir waren ebenfalls neben der Berücksichtigung des Eiweissstoffwechsels auf die Ausscheidungsverhältnisse des Ca, Mg und P bedacht. Der Inhalt der zugesetzten Stoffe an N, Ca, Mg und P war uns auf Grund eigener Untersuchungen bekannt. Den N-, Ca-, Mg- und P-Gehalt des Urins und der Fäzes haben wir nach parallelen Bestimmungen in Rechnung gestellt. Die periodenweise gesammelten Urine haben wir in Glasgefässen aufbewahrt (Chloroform-Thymolaufbewahrung), bis wir die Mineralstoffe verarbeiten konnten, und die periodenweise gesammelten, getrockneten, abgewogenen und pulverisierten Fäzes wurden in mit Glasstopfen versehenen Glasgefässen bis zur Aufarbeitung aufbewahrt.

Die Stoffwechseluntersuchungen haben wir an einer 41 jährigen Frau (Bá.) gemacht. Es traten bei ihr schon vor dem Beginn des Versuches seit mehr als zwei Jahren heftige Kopfschmerzen auf. Im 5. Monat ihrer zehnten Gravidität kann sie schon kaum gehen. Ihr Zustand



nach der Geburt ist wechselnd, jedoch schwerer. Vor ihrer Aufnahme liegt sie schon acht Monate im Bette. Die am Knochengerüste gefundenen Veränderungen verbunden mit dem klinischen Ablaufe berechtigen zur Annahme einer mittelschweren chronischen Osteomalazie.

Unsere Beobachtungen haben wir am 4. 11. 1913 begonnen und die Kranke unter entsprechender Kontrolle bis zur Beendigung der Stoffwechseluntersuchungen, also bis 9. 4. 1914 gehalten. Ihr Körpergewicht beträgt im Anfange beiläufig 43 bis 44 kg, und täglich bekommt sie etwa 1670 Kal. Wir hielten bei unserer Kranken vom 4. 11. bis 11. 11. Standarddiät ein und begannen erst dann mit unseren pünktlichen Stoffwechseluntersuchungen (Tab. I).

Tabelle I.

| 11.—17. 11. 1913 | | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Urin ? | Fäzes ? | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| Die vom Urin täglich gemachte Bestimmung | N | 32,38 | 49,7 | 2,56 | 52,26 | + 30,12 | + 4,3 |
| Die vom 7 täg. gemischten Urin gemachte Bestimmg. | Ca | 11,17 | 0,10 | 3,54 | 3,64 | + 7,53 | + 1,07 |
| | Mg | 1,32 | 0,35 | 0,30 | 0,65 | + 0,67 | + 0,09 |
| | P | 11,84 | 7,07 | 1,88 | 8,95 | + 2,89 | + 0,4 |

In diesem Falle finden wir unter den Stoffen, welche die Knochen aufbauen, in hohem Grade die Retention des Ca-Elementes; auch Retention des P ist zwar da, doch in kleinerem Masse als wir es beim Ca sehen können, trotzdem der Wert der täglichen P-Zufuhr grösser ist als der des Ca (Ca = 1,59 und P = 1,69 g) und zwar übertrifft der hauptsächlich mit dem Urin entfernte P auch das Zweifache des ausgeschiedenen Ca. Aus dieser einzigen Tatsache ist zu ersehen, dass ein Verhältnis in der Ausscheidung des P gegenüber dem Ca nicht immer besteht, und wir bemerken, dass bei der Untersuchung des Mineralstoffwechsels bei Rachitis die Frage der Ausscheidung des P und der Kohlensäure eine so wichtige Rolle zu spielen beginnt; ebenso muss es auch bei Osteomalazie sein. Mit Schloss betonen auch wir, dass es wichtig ist, die Verhältnisse der Ausscheidung des Ca, P und $CO_2$ zusammen zu kennen, da dies jene Stoffe sind, welche die festen Substanzen der Knochen unzertrennlich aufbauen. Gassmann erwähnt in seinen Untersuchungen, welche sich auf die Zusammensetzung der gesunden und rachitischen Knochen beziehen: „Die in der Literatur verbreitete Tatsache, dass Kalkmangel die Ursache der Knochenrachitis sei, muss immer notwendigerweise dahin ergänzt werden, dass sich in gleicher Weise auch Phosphorsäure und Kohlensäure daran beteiligen; dadurch sind wir in der Lage, ein viel zutreffenderes, kompakteres Bild vom Wesen der Krankheit zu erhalten". Mit dem Herrn Chemiker Dr. Türk haben wir Untersuchungen gemacht, die Mineralstoffe gesunder und kranker Knochen betreffend; gegenwärtig können wir jedoch diese Daten nicht bringen, da unser Herr Kollege Türk am westlichen Kriegsschauplatze ist. Leider können wir in unserem jetzigen Falle, aber auch in den übrigen bei Osteomalaziekranken gemachten Untersuchungen

nur für Ca und P mit Daten dienen. Die Aufarbeitung dieser Daten hat sich wegen des Ausbruches des Krieges vier Jahre verspätet. Und auch dieses haben wir nur mit fachkundiger Hilfe tun können. Bei diesen chemischen Analysen waren uns die Herren Chemiker Graf L. von Toldalagi und Herr Dr. Kössegi, Univ.-Assistent, eine grosse Hilfe. Ohne ihr Mitwirken hätten wir diese Daten heute nicht zusammenstellen können.

Zum Beweise, inwiefern die Ausscheidungswerte des Ca und P ohne jeden äusseren Einfluss im Verhältnis zu einander stehen, erwähnen wir unsere Fälle, in denen wir hinsichtlich der Exkretion der Mineralstoffe mit dem hinteren Teile der Hypophysis Versuche gemacht haben. Die Abhandlung hierüber folgt an anderer Stelle (Dr. Elfer).

Bei einer kranken Frau von 50 Jahren (Fr. Bi.), bei der ebenfalls eine chronische schwere Osteomalazie bestand, haben wir bei der im Juni 1914 vollzogenen Vorperiode, wie die Tab. II zeigt, folgende Daten erhalten:

Tabelle II.

| 19.—21. 6. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 2480 ccm | Fäzes 60 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 38,22 | 29,96 | 3,68 | 33,64 | 4,56 | 1,52 |
| Ca | 4,14 | 0,24 | 1,41 | 1,65 | 2,49 | 0,63 |
| Mg | 1,07 | 0,20 | 0,37 | 0,57 | + 0,50 | 0,16 |
| P | 4,98 | 2,40 | 0,91 | 3,31 | 1,67 | 0,55 |

Auch in diesem Falle ist die Retention bei allen drei Elementen zu finden; doch ist die Zurückbehaltung des Ca noch immer günstiger, als die des P, da gegenüber der Zufuhr von 1,38 g Ca die tägliche Zufuhr des P 1,66 g ist. Die Ursache der weniger günstigen Zurückbehaltung des P neben der ziemlich starken Retention des N sind wir geneigt, eher in der Erkrankung des Knochengerüstes zu suchen. Und wenn wir unseren III. Fall — Osteomalazie — (Frau Ve., 39 Jahre alt) in der ersten Periode betrachten, erhalten wir ohne jede Beeinflussung die unten stehenden Daten (Tab. III).

Tabelle III.

| 10.—12. 7. 1919 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 2600 ccm | Fäzes 70 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 40,08 | 28,36 | 3,13 | 31,49 | 8,59 | 2,63 |
| Ca | 3,95 | 0,30 | 3,14 | 3,44 | 0,49 | 0,13 |
| Mg | 1,13 | 0,16 | 0,63 | 0,79 | 0,34 | 0,11 |

In diesem Falle können wir unsere Werte anders beurteilen. Neben der starken Zurückbehaltung des N ist die des Ca eine geringere und die Retention des P ist demgemäss stärker. Doch ist neben dem 1,31 g Ca der täglichen Einfuhr an P 1,84 g zurückbehalten worden, es kann die um 0,50 g grössere Zufuhr des P die um ein wenig grössere P-Retention einigermassen erklären. Beweise hierfür aber fehlen.



Unser IV. Fall bezieht sich auf einen wahrscheinlich an Chondrodystrophie erkrankten kleinen Knaben, bei dem wir ebenfalls den Extrakt des hinteren Teiles der Hypophysis zur Behandlung angewendet haben. Die 7tägige Vorperiode ist aus der Tabelle IV zu ersehen.

Tabelle IV. (Mi.)

| 10.—17. 3. 1913 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 3010 ccm | Fäzes 163 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 89,93 | 60,35 | 16,11 | 76,46 | 13,49 | 1,92 |
| Ca | 6,989 | 0,227 | 2,054 | 2,281 | 4,708 | 0,67 |
| Mg | 1,60 | 0,046 (?) | 0,256 | 0,302 | 1,298 | 0,186 |
| P | 10,42 | 4,003 | 2,787 | 6,79 | 3,63 | 0,51 |

Eine grössere Retention des Ca als die des P sehen wir auch in diesem Falle (die tägliche Ca-Einfuhr ist 0,99 g, währenddem die tägliche P-Einfuhr 1,48 g ist), auch wenn wir nur die Resultate der Ausscheidungswerte in Betracht nehmen. Wenn wir aber die bei der Einfuhr gefundenen Zahlen untersuchen, ist wiederum die tägliche P-Zufuhr um 0,5 g grösser. Weiteres folgern wir aus diesen Daten auch schon auf Grund der vorhergehenden natürlich nicht.

Endlich erwähnen wir unsere Daten, die wir zwecks der Vergleichung bei einer 24jährigen kranken Frau — mit gesundem Knochengerüst — gewonnen haben.

Tabelle V. (Flora Flo.)

| 2.—4. 7. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 2800 ccm | Fäzes 79 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 50,55 | 41,35 | 3,43 | 44,78 | 5,77 | 1,92 |
| Ca | 6,0 | 0,64 | 5,39 | 6,03 | — 0,03 | — 0,01 |
| Mg | 1,47 | 0,23 | 0,67 | 0,90 | 0,57 | 0,19 |
| P | 7,24 | 2,85 | 2,60 | 5,45 | 1,79 | + 0,59 |

Der täglichen Ca-Einfuhr von 2,0 g gegenüber steht die Einfuhr von 2,41 g P. Die Bilanz des Ca ist also viel ungünstiger. Jedenfalls können wir auch aus diesen fünf Tabellen ersehen, dass wir bei dem Gegenüberstellen der Werte und bei der Folgerung von Daten der Ausscheidung des einen Elementes auf die des anderen die grösste Vorsicht beobachten müssen, obzwar wir in diesen Fällen bei unseren Kranken (ausgenommen den IV. Fall) vor Beginn der Stoffwechseluntersuchungen kürzere oder längere Zeit schon Standarddiät einhielten.

Unsere ersten experimentellen Serien haben wir mit dem Extrakt des hinteren Teiles der Hypophysis gemacht. Mit diesem Stoffe gewonnene Daten stehen uns in ziemlich grosser Zahl zur Verfügung, so dass wir sagen können, dass — aus Mangel von verschiedenen anderen an Osteomalaziekranken gemachten Kontrollversuchen — auch diese Serie, ebenso wie ein grosser Teil unserer unten zu erwähnenden Serien sich in negativer Richtung entschieden hat.



In unserem ersten Falle gaben wir nach der 7tägigen Vorperiode während 21 Tagen täglich 1 ccm von Richter's Glanduitrin (entspricht 0,2 g frischen Stoffes) subkutan. Die 21tägige Serie teilten wir in drei Perioden (7tägige) ein, aber die Tabelle (Tab. VIa) geben wir zusammen.

Tabelle VIa. (Fr. Bá.)

| 18. 11.—8. 12. 1913. | | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Urin 9070 ccm | Fäzes 78 g | Zu-sammen | Zu-sammen | Täglich |
| Im Urin tägliche N-Bestimmung | N | 246,95 | 146,27 | 2,74 | 149,01 | 97,94 | 4,66 |
| Die vom 7täg. gemischten Urin gemachte Bestimmg. | Ca | 32,35 | 0,65 | 7,19 | 7,84 | 24,51 | 1,16 |
| | Mg | 3,90 | 0,65 | 0,59 | 1,24 | 2,66 | 0,12 |
| | P | 35,27 | 9,64 | 3,97 | 13,61 | 21,66 | 1,03 |

Wenn wir die täglich zurückbehaltenen Werte der Vorperiode gegenüberstellen, sehen wir aus dieser 21tägigen Serie eine Retention sämtlicher untersuchten Elemente in grösserem oder kleinerem Masse. Die tägliche Retention ist im Durchschnitte beim N um 30 cg, beim Ca um 9 cg, beim Mg durchschnittlich um 3 cg und beim P um 63 cg höher als in der Grundperiode. Da von einer 21tägigen Untersuchung die Rede ist, sind diese Daten einigermassen zu verwerten, und wir betonen besonders die Zurückhaltung zwischen P und Ca, denn die Unregelmässigkeit, welche sich in der Grundperiode bei der Retention des P zeigt, gleicht sich in der Glanduitrin-Periode einigermassen aus, indem jetzt das täglich zurückbehaltene Quantum des P viel grösser wird; dies ist das Ergebnis dessen, dass mit dem Urin weniger P ausgeschieden wird.

In der III. Nachperiode lassen wir die Kranke zehn Tage lang unbeeinflusst, so dass wir auf eine andere Beobachtungsserie übergehen können.

Tabelle IVb. (Fr. Bá.)

| 9.—19. 12. 1913. | | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Urin 6675 ccm | Fäzes 100 g | Zu-sammen | Zu-sammen | Täglich |
| Tägliche Bestimmung des N im Urin | N | 119,42 | 77,27 | 3,92 | 81,19 | 37,23 | 3,72 |
| Die Mineralstoffe wurden vom gemischten Urin bestimmt | Ca | 15,88 | 0,40 | 9,12 | 9,52 | 6,36 | 0,63 |
| | Mg | 1,92 | 0,12 | 0,92 | 1,04 | 0,88 | 0,08 |
| | P | 17,24 | 5,90 | 4,29 | 10,19 | 7,05 | 0,7 |

In der 10tägigen Pause finden wir bei den untersuchten Elementen durchschnittlich Retention, doch ist deren Wert — ausgenommen für das P — noch kleiner wie in der Grundperiode; beim P ist die günstigere Retention auch jetzt noch zu sehen. Aus diesem einzigen Befunde können wir jedoch über die Wirkung des hinteren Teiles der Hypophysis auf obige Stoffe bei Osteomalazie nichts Bestimmtes aussagen. Das Gegenüberstellen der Vor- und Nachperiode erlaubt uns zwar eine Vergleichung, doch wollen wir nicht vergessen, dass wir zur Unter-



suchung eine Osteomalaziekranke wählten, bei der uns gerade die Ausscheidungsverhältnisse der genannten Stoffe noch zu wenig klar sind, um die kurze Zeit dauernden Versuche in günstiger oder ungünstiger Richtung mit Bestimmtheit auf eine Einwirkung des Versuches zurückführen zu können. Bei Verwendung von mehreren Fällen lassen sich natürlich strengere Folgerungen ziehen.

Bei unserer II. Osteomalaziekranken (Frau Bi.) haben wir täglich während 19 Tage 1 ccm englisches Präparat (Parke, Davis u. Co.) subkutan verabreicht. Unsere Bestimmungen haben wir am ersten und an den letzten drei Tagen der Pituitrinperiode gemacht, wie dies folgende Tabellen zeigen.

Tabelle VIIa. (Fr. Bi.)

| 6.—8. 7. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 2440 ccm | Fäzes 77 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 38,20 | 26,59 | 5,23 | 31,82 | 6,38 | 2,12 |
| Ca | 4,15 | 0,22 | 1,43 | 1,65 | 2,50 | 0,83 |
| Mg | 1,06 | 0,26 | 0,17 | 0,43 | 0,64 | 0,21 |
| P | 4,96 | 2,29 | 0,85 | 3,14 | 1,82 | 0,60 |

Tabelle VIIb. (Fr. Bi.)

| 22.—24. 7. 1814 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 2750 ccm | Fäzes 89 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 38,22 | 28,71 | 5,82 | 34,53 | 3,69 | 1,23 |
| Ca | 4,14 | 0,22 | 1,60 | 1,82 | 2,32 | 0,77 |
| Mg | 1,06 | 0,26 | 0,21 | 0,47 | 0,59 | + 0,19 |
| P | 4,98 | 2,29 | 1,17 | 3,46 | 1,52 | 0,50 |

Wenn wir unsere Untersuchungen in diesem Falle kurz zusammenfassen, können wir in der Pituitrin-Periode nur eine sehr geringe Retention des Ca, Mg und P sehen. Diese Daten erwähnen wir zur Vergleichung mit dem ersten Falle. Die letzte Periode konnten wir leider wegen Ausbruchs des Krieges nur 3 Tage lang beobachten.

Tabelle VIIc. (Fr. Bi.)

| 25.—27. 7. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 2640 ccm | Fäzes 21 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 38,22 | 30,78 | 1,40 | 32,18 | 6,04 | 2,01 |
| Ca | 4,14 | 0,24 | 0,42 | 0,66 | 3,48 | 1,12 |
| Mg | 1,06 | 0,10 | 0,11 | 0,22 | 0,84 | 0,26 |
| P | 4,98 | 2,54 | 0,28 | 2,82 | 2,16 | 0,72 |

Wir weisen nur auf die kurze Aufzählung dieser Nachperiode hin.

Bei der III. osteomalaziekranken Frau gaben wir während der Versuchszeit täglich 1 ccm englisches Präparat (Parke, Davis u. Co.) von der Voraussetzung ausgehend, dass, wenn wir auf diese Weise mit



einem grösseren Quantum des wirkenden Stoffes arbeiten, auch die eventuelle Wirkung eher zu erkennen sei.

Tabelle VIIIa. (F. Ve.)

| 20.—22. 7. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 2165 ccm | Fäzes 60 g (?) | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 38,34 | 28,15 | 1,92 | 30,07 | 8,27 | 2,76 |
| Ca | 3,91 | 0,28 | 3,54 | 3,82 | 0,09 | 0,03 |
| Mg | 1,13 | 0,20 | 0,13 | 0,33 | 0,80 | 0,26 |
| P | 5,38 | 2,38 | 1,41 | 3,79 | 1,59 | 0,53 |

In dieser kurzen Periode begegnen wir zuerst bei subkutaner Anwendung des Pituitrins einer kleineren Ca-Retention als in der Grundperiode; aber auch das ist zu betonen, dass bei dieser unserer ersten Untersuchung das Quantum des wirkenden Stoffes auf das Zweifache erhöht wurde. Wir müssen aber im Zusammenhange mit dem Sinken der Ca-Retention erwähnen, dass der Retentionswert des Mg der zweifache des in der Grundperiode gefundenen Wertes ist. Jedenfalls betonen wir die Fehlerhaftigkeit auch dieser Experimentserie, da nach unseren Notizen das Sammeln der Fäzes nicht mit absoluter Genauigkeit geschehen ist. Dies beeinflusst aber die Richtung der Ausscheidungzahlen nicht. Und für weitere Folgerungen könnten wir die Daten einer Versuchsserie ohnehin nicht verwenden.

Die Nachperiode hat in diesem Falle wieder drei Tage lang gedauert.

Tabelle VIIIb.

| 23.—25. 7. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin ? | Fäzes 50 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 37,47 | 31,53 | 2,09 | 33,62 | 3,85 | 1,26 |
| Ca | 3,90 | 0,30 | 2,71 | 3,01 | 0,89 | 0,29 |
| Mg | 1,13 | 0,24 | 0,43 | 0,67 | 0,49 | 0,15 |
| P | 5.31 | 2,49 | 1,23 | 3,72 | 1,59 | 0,53 |

In dieser Serie sehen wir betreffs der Ca-Retention eine viel günstigere Zahl, obzwar wir hier sagen müssen, dass wir die Daten des Urins vom 23. freiwillig in die Serie stellten, auf Grund des am 24. und 25. extra bestimmten Urinbefundes. Diese freiwillige Annahme beeinflusst den Endwert unserer Daten, die Ca-Ausschiedung betreffend, nicht.

Unser IV. am Knochengerüste erkrankter Patient bekommt während einer 45tägigen Versuchsperiode täglich 1 ccm Richter's Glanduitrin subkutan. Während der Behandlung hat sich der Zustand des Kranken nicht verschlechtert. Betreffs der Wirkungsweise möchten wir es nicht wagen uns im Zusammenhange mit diesem Falle zu äussern. Die Stoffwechseltabelle geben wir in dieser Arbeit zusammengefasst, doch erwähnen wir, dass wir unsere Daten ursprünglich in 6 einzeln stehenden Perioden noch im Jahre 1913 aufgearbeitet haben.

Tabelle IXa.

| 17. 3.—30. 4. 1913 | | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Urin 24280 ccm | Fäzes 740 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| Tägliche N-Bestimmg vom Urin | N | 553,82 | 499,14 | 35,08 | 534,22 | 19,60 | 0,43 |
| Die Bestimmg. der Mineralstoffe wurde aus dem periodenweis gesammelten Urin gemacht | Ca | 44,49 | 1,09 | 11,37 | 12,46 | 32,03 | 0,71 |
| | Mg | 10,24 | 1,78 | 1,69 | 3,47 | 6,77 | 0,15 |
| | N | 63,03 | 29,88 | 18,89 | 48,77 | 14,26 | 0,31 |

Im Verhältnis zur Grundperiode sind die Werte der täglichen Retention bei sämtlichen Elementen mit Ausnahme des Ca niedriger, doch ist ebendann die N-Retention viel geringer. Obzwar die Versuchsperiode 45 Tage lang dauerte, sind unsere Daten zu Schlüssen in einer bestimmten Richtung nicht geeignet. Die Nachperiode hat 6 Tage gedauert.

Tabelle IXb.

| 5. 1.—5. 6. 1913 | | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | Urin 3425 ccm | Fäzes 117 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| Tägliche N-Bestimmg im Urin | N | 81,06 | 69,19 | 7,63 | 76,52 | 4,54 | 0,75 |
| Die Bestimmung der Mineralstoffe ist aus dem gemischten Urin gemacht worden | Ca | 6,02 | 0,159 | 1,82 | 1,979 | 4,04 | 0,67 |
| | Mg | 1,38 | 0,33 | 0,26 | 0,59 | 0,79 | 0,13 |
| | P | 8,64 | 3,90 | 2,98 | 6,88 | 1,76 | 0,26 |

Die Retentionswerte sind im Verhältnis zur Grundperiode zwar kleiner, doch sind auch diese Werte zu Schlüssen in irgendeiner Richtung nicht geeignet.

Endlich erwähnen wir unsere Daten, welche wir bei einer kranken Frau mit gesundem Knochengerüste auf die Weise gewonnen haben, dass wir während 3 Tagen der Kranken täglich 2 ccm von dem aus dem vorderen Teile der Hypophysis gewonnenen Extrakte subkutan verabreichten.

Tabelle Xa.

| 14.—16. 7. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 2500 ccm | Fäzes 82 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 47,49 | 36,76 | 4,27 | 41,03 | 6,46 | + 2,15 |
| Ca | 5,61 | 0,64 | 6,34 | 6,98 | — 1,37 | — 0,68 |
| Mg | 1,39 | 0,28 | 0,69 | 0,97 | 0,42 | + 0,14 |
| P | 6,80 | 2,40 | 3,06 | 5,46 | 1,34 | + 0,44 |

In dieser kurzen Serie fällt der Verlust an Ca auf. Es handelt sich täglich um einen grösseren Wert als ein halbes Gramm. Wir wagen jedoch nicht bestimmte Folgerungen daraus zu ziehen, da wir wieder einen anderen Fall untersuchten, bei dem in einer dreitägigen Serie in der Vorperiode nicht einmal Spuren der Ca-Retention zu sehen waren.



Die Nachperiode können wir zur Vergleichung heranziehen, doch müssen wir bemerken, dass wir den glandulären Teil der Hypophysis, täglich 1 ccm, der Kranken weiter bis zum 25. 7. verabreichten. Da jedoch die Daten der letzten 3 Tage mangelhaft waren und zur gleichen Zeit auch Menstruation auftrat, haben wir die so gewonnenen Werte nicht benutzt.

Tabelle Xb.

| 26.—28. 7. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 2040 ccm | Fäzes 78 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 38,93 | 28,96 | 4,17 | 33,13 | 5,80 | 1,93 |
| Ca | 5,96 | 0,47 | 5,29 | 5,76 | 0,20 | + 0,06 |
| Mg | 1,47 | 0,24 | 0,58 | 0,82 | 0,65 | 0,21 |
| P | 7,08 | 2,13 | 2,94 | 5,07 | 2,01 | 0,67 |

Der Ca-Verlust, wie er bei Versuchstieren zu finden ist, ist verschwunden und wir können im Zusammenhange mit der Retention der übrigen Stoffe (N und P) fast Gleichgewicht in der Ausscheidung des Ca erkennen.

Bieling machte auf gleiche Weise bei Rachitis mit dem glandulären Teile der Hypophysis entsprechende Untersuchungen, und fand auf Grund seines — mit 30 proz. Drüsenextrakt der Rindhypophysis gemachten — Versuches ausgesprochenen Ca- und Mg-Verlust.

0,002 MgO in der ersten Periode
0,308 CaO „ „ „ „
— 0,015 MgO im entscheidenden Versuche
— 0,102 CaO „ „ „

Aber auch Bieling erhob nur in einem Falle solche Befunde.

Auf die Frage, ob die Glandula pituitaria in ihrem hinteren Teil irgendwelche Wirkung auf die Ausscheidung der Ca-, P- und Mg-Elemente hat, können wir auf Grund unserer Daten mit Bestimmtheit nicht antworten. Wir sahen, dass nach subkutaner Anwendung von täglich 1 ccm die Ausscheidung der obigen Elemente nicht in grösserem Masse geschieht. Wir konnten sogar eine Retention geringen Grades beobachten auch noch in dem Falle der Verabreichung des Glanduitrins während 21 Tagen. Wir würden es aber auch schon darum nicht wagen eine so geringe Retention unbedingt auf die Wirkung des Stoffes zurückzuführen, weil wir gerade bei diesen Fällen während der unbeeinflussten Standarddiät eine Retention der fraglichen Elemente in grossem Masse finden. Das gleiche sahen wir in jenem Falle, wo die pathologische Entwicklung der Knochen (Chondrodystrophia malacica?) beobachtet werden konnte, und wo nach subkutaner Verabreichung von täglich 1 ccm Glanduitrin während 45 Tagen die Ausscheidungsverhältnisse obiger Elemente untersucht wurden. Wie wir schon erwähnten, kann auch diese lange Serie die Annahme einer zurückhaltenden Wirkung des Glanduitrins auf Ca, Mg und P nicht unterstützen. Und wenn wir jenen Fall betrachten, in dem wir das Verhalten des Ca, P und Mg (II. Fall Fr. Ve.) bei zweifacher Einwirkung des wirkenden Stoffes untersuchten,



so sehen wir eine ungünstigere Ca-Retention in der Vor- und Nachperiode. In diesem Falle muss auch in Betracht gezogen werden, dass die bei Kranken mit mittelschwerer Osteomalazie bei Ruhe während der Beobachtung gefundene geringe Retention (täglich 13 cg) nicht die Möglichkeit ausschliesst, dass die Fähigkeit der entsprechenden Stoffe, das Ca zurückzubehalten, gelitten hat, obzwar die Nachperiode diese Voraussetzung nicht stützt, und eben darum können wir es nicht ausschliessen, dass die ungünstigere Bilanz des Ca während der Versuchszeit doch in Zusammenhang zu bringen ist mit dem wirkenden Stoffe des hinteren Teiles der Hypophysis. Doch betonen wir wiederholt, dass die Verallgemeinerung eines einzigen Falles gerade bei Osteomalazie nicht richtig ist. Auf unsere Daten müssen wir aber hinweisen, und wir hoffen die Frage zu klären, ob der hintere Teil der Glandula pituitaria in grösserer Dosis die Ca-Retention vermindert oder nicht sowohl unter gesunden Verhältnissen wie bei Osteomalazie? Auch das halten wir der Mühe wert zu erwähnen, dass nach Anwendung der grösseren Dosis eine gesteigerte Ausscheidung des P nicht zu finden war, die Retention des Mg war sogar bedeutend grösser wie in der Beobachtungszeit. Die Verwertung aller dieser Befunde ist bei Osteomalazie darum so schwer, weil wir tatsächlich aus den bis jetzt zur Verfügung stehenden Daten in den durch Medikamente nicht beeinflussten Fällen die Ausscheidungsverhältnisse der verschiedenen Mineralstoffe nicht genau kennen. Und die in Tierversuchen gemachten Erfahrungen können wir für menschliche Osteomalazie nicht für entscheidend halten (Falta und seine Mitarbeiter Mocchi, Francchini: siehe Biedl [Innere Sekretion II. Ausgabe]).

Der Ausbruch des Weltkrieges hat uns an der systematischen Ausführung der Untersuchungen — die wir bei Individuen mit normalem Knochengerüste betreffs der Wirkung der verschiedenen Teile der Hypophysis auf Ca, Mg und P machen wollten — gehindert. Wir können sagen, dass unsere mit dem glandulären Teile der Hypophysis gemachte Versuchsserie als interessanter Anfang erscheint. Einen so hohen Ca-Verlust haben wir bei Verabreichung verschiedener Präparate der Hypophysis bisher noch nicht beobachtet; und was wir bei dieser Zusammenfassung noch erwähnen müssen ist der Umstand, dass die Ausscheidung des P auch bei dieser Gelegenheit weder in gleicher Richtung, noch in gleichem Masse mit der des Ca geschehen ist.

Hiernach können wir zur Abhandlung der in unserer gegenwärtigen Arbeit eigentlich gestellten Frage übergehen, in welcher Weise der Stoffwechsel des Ca, Mg und P unter dem Einfluss der verschiedenen inneren Drüsen und einzelner chemischer Stoffe bei Osteomalazie modifiziert wird? Zu sämtlichen diesbezüglichen Untersuchungsdaten hat uns unser I. Fall gedient (Fr. Bá.). Nach Anwendung des hinteren Teiles der Hypophysis hielten wir, wie schon erwähnt, bei der Kranken während 10 Tagen einfach Standarddiät ein, und fanden, dass die tägliche durchschnittliche Retention bei N = 3,72, bei Ca = 0,63, bei Mg = 0,08 und bei P = 0,7 g betrug. Wir begannen unsere Untersuchungen am 19. 12. 1913 mit dem Extrakte des Thymus. Die Budapester Fabrik Richter hat





uns den entsprechenden Stoff mit grossem Entgegenkommen zur Verfügung gestellt. Täglich gaben wir 1,1 ccm Flüssigkeit subkutan. Das angewendete Quantum entspricht ungefähr einem Gramm frischen Thymusstoffes. Die Kranke klagt während des Versuches über keine unangenehmen Symptome. Die Periode dauert 14 Tage; die Aufarbeitung wurde in Teilen von je 7 Tagen gemacht. Die Bestimmung der Mineralstoffe geschah in der Thymus- und den übrigen Perioden, wie wir schon erwähnten, aus dem periodenweise gemischten, gesamten Urin. (N-Bestimmungen natürlich täglich).

Thymusperiode. (Fr. Bá.)

| 19. 12. 1913 bis 1. 1. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin ? | Fäzes ? | Zu-sammen | Zu-sammen | Täglich |
| N | 160,02 | 109,57 | 8,36 | 117,93 | 42,09 | 3,00 |
| Ca | 19,59 | 0,92 | 8,56 | 9,48 | 10,11 | 0,72 |
| Mg | 2,65 | 0,63 | 1,34 | 1,97 | 0,68 | 0,048 |
| P | 22,4 | 7,25 | 4,54 | 11,79 | 10,61 | 0,76 |

Auch die Thymusperiode zeigte also keine auffallendere Veränderungen der untersuchten Mineralstoffe, besonders wenn wir die Periode vor dem Thymus zu Grunde legen. Der Nachperiode gegenüber könnten wir schon die geringere Retention des Ca, Mg und P. erwähnen. Bieling hat bei rachitischen Kindern Untersuchungen in ähnlicher Richtung gemacht, ebenfalls mit negativem Ergebnis. Leider steht uns keine solche Untersuchung zur Verfügung, in der wir die Ausscheidung der Mineralstoffe bei grösserem (zweifachem) Quantum des Thymus untersucht hätten. Die pathologische Thymusfunktion spielt nicht nur in der Pathogenese der Rachitis eine Rolle, sondern auch bei Osteomalazie, und — was im voraus zu sehen war — bezeichnet man den Thymus schon als auslösende Ursache (Scipiades 1917).

Nach der Thymusperiode folgt eine 10 tägige Beobachtungsperiode, damit die Ergebnisse der Einwirkung besser beurteilt werden können. Während der Thymuspause menstruierte die Kranke. Den Urin während der Menstruation haben wir gesondert aufgearbeitet, auch bei den späteren Perioden. In der Tabelle aber (Thymuspause) haben wir die Werte gemeinsam gegeben.

Thymuspause.

| 2. 1.—11. 1. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 12610 ccm | Fäzes 69 g | Zu-sammen | Zu-sammen | Täglich |
| N | 123,48 | 99,54 | 3,43 | 103,38 | 20,10 | 2,01 |
| Ca | 16,27 | 0,63 | 2,36 | 2,99 | 13,28 | 1,32 |
| Mg | 2,20 | 0,35 | 0,45 | 0,80 | 1,40 | 0,14 |
| P | 17,5 | 6,39 | 1,61 | 8,00 | 9,5 | 0,95 |

Im Verhältnis zur Thymusperiode ist in der Pause die Retention der Mineralstoffe eine viel günstigere; besonders bezieht sich dies auf Ca und Mg.



Ausser den schon erwähnten Daten von Bieling, welche sich auf Rachitis beziehen, konnten wir gegenwärtig keine auf diese Frage bezügliche Literaturhinweise finden, da sich die Daten von Basch auf Hunde beziehen, bei denen die Exstirpation des Thymus voranging; und an der Hand der mit den Daten von Basch im Gegensatze stehenden Versuche von Sinnhuber könnten wir unsere negativen Versuche bei Osteomalazie sowieso nicht erklären (Biedl).

Gerne hätten wir in unsere Versuchsserie den Extrakt der Parathyreoidea aufgenommen, doch konnte uns zu unserem grossen Bedauern die Fabrik Richter einen solchen Stoff nicht zur Verfügung stellen; anderswoher konnten wir ihn nicht beschaffen, darum haben wir die Parathyreoidea von unseren Serien ausgeschlossen; jedoch, wie die Versuche von Bieling zeigen, ist bei der Anwendung dieses Extraktes eine günstige Beeinflussung des Ca, Mg und P zu beobachten.

Die folgende Versuchsserie haben wir mit dem Extrakte der Genitaldrüsen angestellt durch subkutane Verabreichung von täglich 1 ccm Glanduovin und Extr. corp. lutei, welche uns auch von der Fabrik Richter zur Verfügung gestellt worden sind. Auch schon darum haben wir diese Stoffe versucht, weil die heilende Wirkung der Exstirpation der Ovarien in bestimmten Fällen der Osteomalazie bekannt ist. Seit dieser Entdeckung von Fehling haben viele die pathologische Funktion der Ovarien bei Osteomalazie betont. Auf Grund dieser Auffassung könnten wir als eine Wirkung der obigen Stoffe die ungünstigere Ausscheidung des Ca, Mg und P ansehen. In einem Falle von Neumann folgte auf die ungünstige Ausscheidung des Ca, Mg und P nach Kastration eine sehr starke Retention: $CaO = -0{,}99$, $MgO = -0{,}803$, $P_2O_5 = -6{,}00$ vor der Kastration, $CaO = +579$, $MgO = +4{,}49$, $P_2O_2 = +6{,}31$ nach der Kastration.

Glanduovinperiode.

| 12.—18. 1. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 8130 ccm | Fäzes 35 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 82,28 | 51,20 | 2,16 | 53,36 | 28,92 | 4,11 |
| Ca | 10,70 | 0,40 | 1,15 | 1,50 | 9,15 | 1,307 |
| Mg | 1,41 | 0,36 | 0,25 | 0,61 | 0,80 | 0,11 |
| P | 11,72 | 3,19 | 0,88 | 4,97 | 7,65 | 1,09 |

Im Verhältnis zur vorangehenden Periode sind die Retentionswerte um nichts ungünstiger; es besteht bei der angewendeten Dosis keine Spur von gesteigerter Ca-, Mg- und P-Ausscheidung. Leider haben wir mit zweifacher Dosis nicht experimentiert, da wir auf die entsprechende Grösse des wirkenden Stoffes erst dann aufmerksam wurden, als wir begonnen hatten die zweifache Dosis des Hypophysenextraktes anzuwenden.

Zwischen den Versuchen mit Glanduovin und mit dem Extr. corp. lutei hielten wir eine 10 tägige Pause, deren Ergebnis die unten folgende Tabelle aufweist.



Glanduovinpause.

| 19.—28. 1. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 7170 ccm | Fäzes 28 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 119,88 | 70,21 | 1,67 | 71,88 | 48,00 | 4,8 |
| Ca | 15,56 | 0,46 | 0,81 | 1,27 | 14,29 | 1,42 |
| Mg | 2,04 | 0,40 | 0,20 | 0,60 | 1,44 | 0,14 |
| P | 16,96 | 4,95 | 0,75 | 5,70 | 11,26 | 1,12 |

Die Retention der untersuchten Elemente ist unverändert stark, obzwar wir schon den 80 ten Tag der Stoffwechseluntersuchungen überschritten haben.

Mit dem Extr. corp. lut. haben wir den Versuch während 6 Tagen fortgesetzt, täglich wurde 1,1 ccm subkutan verabreicht (Tabl. Corp. lut.). 1,1 ccm entspricht 1 g frischem Corp. lut.

Extr. corp. lut.-Periode.

| 29. 1.—3. 2. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 3725 ccm | Fäzes 84 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 74,58 | 45,03 | 4,36 | 49,39 | 25,19 | 4,19 |
| Ca | 9,61 | 0,35 | 2,47 | 2,82 | 6,79 | 1,13 |
| Mg | 1,39 | 0,048 | 0,62 | 0,668 | 0,72 | 0,12 |
| P | 10,57 | 2,71 | 1,91 | 4,62 | 5,95 | 0,99 |

Wie zu sehen, konnten wir mit dem Extrakte dieser Drüse auch keine Veränderung in den Ausscheidungsverhältnissen des Ca, Mg und P zustande bringen. Wiederum betonen wir auf Grund unserer bisherigen Erfahrungen, dass vielleicht die Dosis zu klein war.

Nach dieser Periode schalten wir eine 7 tägige Pause ein, inzwischen tritt wieder Menstruation auf. Bei der Aufarbeitung des Urins verfahren wir nach den schon erwähnten Regeln. (Menstruation am 5. und 6. 2.)

Extr. corp. lut.-Pause.

| 4.—10. 2. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 3930 ccm | Fäzes 66 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 87,78 | 54,08 | 4,72 | 58,80 | 29,98 | 4,14 |
| Ca | 11,17 | 0,45 | 2,32 | 2,77 | 8,40 | 1,20 |
| Mg | 1,68 | 0,196 (?) | 0,47 | 0,66 | 1,02 | 0,14 |
| P | 12,60 | 7,71 | 1,34 | 9,15 | 3,45 | 0,49 |

Die im Verhältnis grosse Ausscheidung des P im Urin ist das Ergebnis der Menstruation.

Betrachten wir unsere weiteren Untersuchungsdaten, welche wir mit dem wirkenden Stoffe der **Nebenniere** gemacht haben. Es ist bekannt, dass in der Pathogenese, ja auch in der Aetiologie und Therapie der Osteomalazie auch der Hypofunktion der Nebenniere eine Rolle zugesprochen ist, auf Grund einer Annahme von **Bossi**. Nach ihm wäre die Ursache der Osteomalazie das Ausfallen oder das Sinken der Neben-



nierenfunktion. In der Pathogenese der Rachitis hat Stöltzner schon früher die Bedeutung der Nebenniere betont. Und zwar sieht er die Bedeutung der Funktion der pathologischen Nebenniere darin, dass das rachitische Osteoidgewebe — hinsichtlich der Fähigkeit Ca aufnehmen zu können — auf chemischem Wege eine Veränderung erfährt.

Wir haben unserer Kranken Adrenalin (Clin.) subkutan verabreicht, und zwar am ersten Tage 1 ccm (1/2 mg), während der übrigen 9 Tage täglich 1/4 mg.

Adrenalinperiode.

| 11.—20. 2. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 5250 ccm | Fäzes 152 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 123,28 | 80,98 | 8,16 | 89,14 | 34,14 | 3,41 |
| Ca | 15,14 | 0,94 | 7,22 | 8,16 | 6,98 | 0,698 |
| Mg | 2,32 | 0,43 | 1,32 | 1,75 | 0,57 | 0,057 |
| P | 17,55 | 5,88 | 3,31 | 9,19 | 8,36 | 0,836 |

In dieser Periode fällt es auf, dass die Ca-Retention eine nicht so grosse ist wie in den vorigen Perioden, wir können sogar sagen, dass wir während der ganzen Versuchsserie jetzt den niedrigsten Wert der Ca-Retention sehen. Wenn wir absehen von unseren weiteren Daten, so könnten wir diese im Verhältnis stärkere Ca-Ausscheidung dem reichlicheren und öfteren Stuhlgange zuschreiben, der in dieser Periode vorhanden war; andererseits müssen wir schon jetzt den Umstand erwähnen, dass mit dem Urin täglich im Durchschnitte 9 cg Ca ausgeschieden worden sind. Und einen solchen Wert haben wir in diesem Falle bis jetzt noch nicht beobachtet. Die N-Ausscheidung zeigt nichts besonderes. Es ist zu erwähnen, dass mit der geringeren Ca-Retention das Verhalten des Mg auch parallel geht. Der Wert dieser Periode ist mehr oder weniger gleich jenem, welchen wir in der Thymusperiode gefunden haben; nur während wir in der Thymuspause die gewohnte hochgradige Retention der fraglichen Elemente beobachteten, sind in der 9 Tage dauernden Adrenalinpause die Ausscheidungswerte ganz andere.

Adrenalinpause.

| 21. 2.—1. 3. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 6045 ccm | Fäzes 145 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 113,54 | 93,27 | 5,28 | 98,55 | 14,99 | 1,66 |
| Ca | 14,20 | 0,67 | 11,67 | 12,34 | 1,86 | 0,21 |
| Mg | 2,08 | 0,30 | 1,15 | 1,45 | 0,63 | 0,07 |
| P | 15,98 | 7,46 | 4,11 | 11,57 | 4,41 | 0,49 |

Die N-Retention ist verhältnismässig geringer, aber die kleinere Ca-Retention ist doch auffallend, während der geringere Wert des P auf Grund der übrigen Daten nicht überraschend ist. Diese ungünstigere Retention können wir schon mit dem täglich auftretenden breiigen Stuhle in Zusammenhang bringen, weil die Kranke während unserer bisherigen Untersuchungen so reichlichen, wässerigen Stuhl bis



jetzt noch nicht entleert hatte; obzwar wir in unseren Tabellen erwähnten, dass während der Glanduovinperiode der Stuhl teils breiig, teils flüssig ist, ist trotzdem das Quantum des mit den Fäzes entfernten Ca viel geringer.

Mit der Adrenalinperiode haben wir eigentlich jenen Teil unserer Untersuchungen — in denen wir mit den eventuell wirkenden Stoffen der einzelnen inneren Drüsen die Ausscheidungsverhältnisse des Ca, Mg und P erforschten — beendigt und gaben nach der 9 tägigen Adrenalinpause der Kranken per os Calcium lacticum täglich 4,0 g (0,51 g Ca).

Calcium lacticum-Periode.

| 2.—8. 3. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 4900 ccm | Fäzes 137 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 88,62 | 91,96 | 5,89 | 97,85 | — 9,23 | — 1,31 |
| Ca | 3,63 + 11,03 = 1466 | 0,86 | 10,97 | 11,83 | 2,83 | 0,404 |
| Mg | 1,62 | 0,16 | 1,57 | 1,73 | — 0,11 | — 0,015 |
| P | 12,49 | 5,14 | 4,86 | 10,00 | 2,49 | + 0,35 |

Während der zwei letzten Tagen der Calc. lact.-Periode tritt Menstruation auf, damit liegt ein störender Umstand vor, auch der Stuhl hat noch immer eine mehr breiartige Konsistenz, aber in kleinerem Masse wie in der vorhergehenden Periode; allerdings sehen wir bei der Kranken jetzt zum erstenmal ein Plus der N-Ausscheidung, ebenso auch beim Mg. Auch die Ca-Ausscheidung ist ungünstig, da, wenn wir den täglich zugeführten Wert des Calcium lacticum (4 g) nicht in Betracht ziehen würden, die Periode mit 80 ctg Ca-Verlust geendet hätte.

Mit Aussetzen des Calcium lacticum halten wir eine 8 tägige Pause ein. Am ersten Tag ist noch Menstruation vorhanden. Der Stuhl ist teils geformt, teils breiig.

Am 14. 3. treten heftige Unterleibsschmerzen auf, einmal Erbrechen. Ther.: 10 Tropfen Morphium von 1 proz. Lösung. Am 15. 3. fühlt sich die Patientin leichter.

Calcium lacticum-Pause.

| 8.—16. 3. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 7205 ccm | Fäzes 100 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 100,10 | 80,35 | 4,09 | 84,44 | 15,66 | 1,85 |
| Ca | 12,50 | 0,84 | 10,48 | 11,32 | 1,18 | 0,14 |
| Mg | 1,81 | 0,49 | 1,39 | 1,88 | — 0,07 | — 0,007 |
| P | 14,20 | 5,95 | 4,77 | 10,72 | 3,48 | 0,43 |

Auch diesmal sehen wir Mg-Verlust; die Ca-Retention ist klein. Wegen der störenden Nebenumstände wäre es schwer, die Daten im Zusammenhange mit dem zugeführten Ca-Salze zu verwerten. Auf Grund der lange Zeit dauernden Mineralstoffwechseluntersuchungen ist Vorsicht beim Verwerten der Daten anzuraten.

In der folgenden Serie bekommt unsere Kranke Phosphor. Täglich verabreichen wir 2 mg in Ol. amygd. dulcium-Lösung während 7 Tagen; das Allgemeinbefinden ist ungestört gut.

Phosphorperiode.

| 17.—23. 3. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 9595 ccm | Fäzes 129 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 89,74 | 87,31 | 5,54 | 92,85 | — 3,11 | — 0,44 |
| Ca | 11,33 | 0,30 | 11,44 | 11,74 | — 0,41 | — 0,05 |
| Mg | 1,68 | 0,50 | 1,45 | 1,95 | — 0,27 | — 0,039 |
| P | 12,85 + 0,014 g P | 7,26 | 4,23 | 11,49 | + 1,36 | + 0,19 |

In dieser Periode haben wir keine störenden Nebenumstände und doch finden wir eine ungünstige Ausscheidung der untersuchten Stoffe. Mit Ausnahme des P wird diese Serie mit negativem Ergebnis abgeschlossen; selbst wenn wir die 7 Tage lang dauernde Nachperiode betrachten, wo wir uns ebenfalls auf keinen störenden Umstand beziehen können, sehen wir einen Verlust an Ca.

Phosphorpause.

| 24.—30. 3. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 8945 ccm | Fäzes 107 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 89,74 | 78,50 | 4,40 | 82,90 | + 6,84 | 0,97 |
| Ca | 11,33 | 0,58 | 11,21 | 11,79 | — 0,46 | — 0,06 |
| Mg | 1,68 | 0,30 | 0,90 | 1,20 | + 0,48 | 0,068 |
| P | 12,71 | 7,01 | 3,91 | 10,92 | + 1,79 | + 0,25 |

Deutlich sehen wir aber beim Mg Retention, ebenso beim N und P. Allerdings möchten wir die P-Wirkung bei Osteomalazie nicht mit einem solchen Befund beweisen.

In der letzten Versuchsphase geben wir der Kranken Tricalciumphosphat in einer Dosis von täglich 5 g (1,94 g Ca und 1,0 g P). Die Periode dauerte 6 Tage.

Tricalciumphosphat-Tabelle.

| 31. 3.—5. 4. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 7560 cm | Fäzes 161 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 80,36 | 70,59 | 6,42 | 77,01 | 3,35 | + 0,55 |
| Ca | 22,83 / 10,69 + 11,64 | 0,44 | 13,83 | 14,27 | 8,06 | + 1,34 |
| Mg | 1,54 | 0,35 | 1,52 | 1,87 | — 0,35 | — 0,05 |
| P | 19,17 / 11,57 + 7,6 | 8,41 | 5,02 | 13,43 | 4,14 | + 0,69 |

Die Ausscheidung des Mg-Elementes übertrifft die Einfuhr; scheinbar ist sie wieder negativ im Gegensatze zu den übrigen Elementen. Doch wenn wir die Vorhauptperiode betrachten, können wir eine negative



Bilanz des Ca und eine positive des Mg sehen. In dieser Periode aber, wo das Quantum des künstlich zugeführten Ca sehr gross ist, ist zwar die Bilanz des Ca positiv, jedoch nur dann, wenn wir auch den durch Ca-Phosphat zugeführten Wert in Rechnung nehmen. Dasselbe können wir auch über den P sagen. Das negative Ergebnis des Mg zeigt also eigentlich das wirkliche Bild; dass nämlich für die Retention des Ca, Mg und P die Zeitphase nicht günstig ist.

Endlich erwähnen wir die letzte Periode, welche nur 4 Tage dauerte, ausserdem fehlen uns vom Urin die Ca-, Mg- und P-Werte, infolgedessen können unsere Daten quantitativ nicht in Rechnung kommen.

Tricalicumphosphat-Pause.

| 6.—9. 4. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin 3195 ccm | Fäzes 81 g | Zusammen | Zusammen | Täglich |
| N | 82,22 | 33,27 | 3,70 | 36,90 | 1,32 | + 0,33 |
| Ca | 4,88 | — | 5,84 | — | — 0,96 (?) | — 0,24 (?) |
| Mg | 0,72 | — | 0,77 | — | — 0,05 (?) | — 0,01 (?) |
| P | 5,40 | — | 2,59 | — | — | — |

Obzwar wir die Daten des Urins wegen äusserer Umstände nicht bestimmen konnten, können wir doch sagen, dass in der Ausscheidung der Ca- und Mg-Elemente wieder eine Störung gesehen ist und zwar in bedeutendem Grade; können wir die Daten des Urins angeben, so würde das beim Mg ein ziemlich bedeutendes Plus bedeuten. Die N-Retention ist gering. Und was den P anbelangt, so läge, wenn wir nur auf Grund der vorhergehenden Untersuchungen für den P-Inhalt des Urins einen Wert von 1 pCt. annehmen würden, auch die Ausscheidung dieses Stoffes dem eingeführten Quantum gegenüber ungünstig.

Wir haben die Versuche nicht weiter fortgesetzt, die Kranke blieb aber unter weiterer klinischer Beobachtung, zeitweise (in den Monaten Mai und Juni) hat sie wiederholt Pituitrin bekommen, dann wieder Calcium lacticum. Ihr Allgemeinbefinden besserte sich. Ihre Schmerzen haben nachgelassen, und nach fast einjährigem Aufenthalt verliess die Kranke die Klinik bedeutender gebessert.

Nach Aufzählung unserer Daten fragt es sich jetzt, ob wir auf unsere, bei Beginn des Versuches erwähnte Annahme — dass bei Osteomalazie verschiedene innere Drüsen, im Aufbau der Knochen Verschiebungen bewirken — eine Antwort geben können oder nicht? Unser diesbezüglicher Versuch bezieht sich eigentlich nur auf einen Fall. Unsere übrigen Untersuchungen weisen auf jene Daten hin, welche sich auf die Wirkung des hinteren und teils des glandulären Teiles der Hypophysis beziehen; und von diesen haben wir auch schon anderen Ortes Erwähnung getan. Bei der endgültigen Folgerung ist aber die die Verwendung dieser Daten berechtigt.

Die Folgerung aus Stoffwechseluntersuchungen ist sehr schwer; abgesehen von Fehlern, die sich bei Versuchen ergeben, ist Folgerung von Daten aus einem einzigen Falle nicht empfehlenswert. Auch das müssen wir

in Betracht ziehen, dass sich unsere gegenwärtigen Daten auf Osteomalazie beziehen. Auch die Krankheit selbst ist nicht verbreitet, es ist daher natürlich, dass die Stoffwechseluntersuchungen im Verhältnisse zur Seltenheit der Krankheit selten gemacht worden sind. Jedoch jene grosse Masse der Daten, welche für die Rachitis in der Weltliteratur zur Verfügung stehen, wird es selbst nach langer Zeit schwer sein bei Osteomalazie zusammen zu bringen. Aus den bei Rachitis in so grosser Zahl gemachten Stoffwechseluntersuchungen aber ist das Verhalten der Stoffe, welche das Knochengerüst aufbauen, mit Ausnahme des Ca, das des Mg, P und $CO_2$ noch nicht bekannt. Das Verhalten des ersteren ist kaum bekannt, betreffs des letzteren stehen uns systematische Untersuchungen überhaupt nicht zur Verfügung. Auch sogar das Verhalten des P-Elementes ist in dem Masse nicht bekannt, wie das des Ca. Bei Rachitis wird also in der Zukunft unter den Mineralstoffen das Verhalten des P und $CO_2$, sogar das des Mg sowohl in den unbeeinflussten, als in den auf verschiedene Weise beeinflussten Fällen Gegenstand der Forschung bilden. Bei Osteomalazie stehen wir auf diesem Gebiete noch ganz im Anfang, und unsere gegenwärtigen Datenkenntnisse haben eigentlich noch nicht über den Wert der Datensammlung geführt. Aber auf Grund der Benutzung von den bei Rachitis gewonnenen Daten ist eine bestimmte Richtung der Untersuchungen bei Osteomalazie bedeutend leichter geworden. Die Orientierungsversuche müssen in gleicher Richtung vor sich gehen, wie bei Rachitis; und abgesehen von dem grossen Unterschied, welcher zwischen einem in Entwickelung stehenden und dem schon entwickelten, in seiner Entwickelung stehen gebliebenen Organismus auch im Stoffwechselleben besteht, meinen wir, dass zur Beurteilung des Verhaltens der im Aufbau der Knochen mitwirkenden Stoffe die Untersuchungen gleicher Richtung bei Osteomalazie nur vorteilhaft sein werden.

Den Wert unserer Daten zu überschätzen wäre also ein Fehler. Abgesehen davon, dass wir unsere Erfahrungen nur in einem Falle sammelten, waren unsere Untersuchungen gerade in der Entwickelung, als uns das Auftreten der Kriegsverhältnisse im Aufbaue unserer Arbeit hinderte, so dass auch noch jener Teil unserer Untersuchungen lückenhaft blieb, in welchem wir die Wirkungsweise der Hypophysis untersuchten, obzwar die Wichtigkeit der Qualität und Quantität der wirkenden Stoffe, und das geeignete Auswählen der Fälle beim Verwerten unserer Versuche schon damals im Vordergrunde standen.

Unsere Daten ganz zu vernachlässigen wäre andererseits nicht zweckmässig, weil wir sie in einem Falle von Osteomalazie gewonnen haben, wobei wir 149 Tage hindurch die Beobachtungen machten. Eine so lange dauernde Stoffwechseluntersuchung hinsichtlich der knochenaufbauenden Stoffe ist gerade bei Osteomalazie ergänzend. Wir glauben nicht, dass wir bei Osteomalazie vor Auftreten der Krankheit diese Daten planmässig untersuchen können. Hier würde dem Untersucher nur der Zufall helfen, und darum kann uns nur teilweise der Vorwurf treffen, dass wir unsere Untersuchungen bei einer Osteomalaziekranken machten, bei der das Verhalten der Mineralstoffe schon den Beginn der Besserung zeigte. Unsere Kranke zeigte bei Beginn der Untersuchung einen Rückfall der chronischen



mittelschweren Osteomalazie. (Sie konnte nicht gehen, die Knochen waren sehr empfindlich usw.) Und so hat uns die schon in der Beobachtungsperiode gefundene günstige Retention der gesuchten Elemente nicht unbedingt beweisen können, dass tatsächlich eine längere Zeit dauernde günstige Phase vor uns stehen wird.

Als wir die Versuche bei unserer Kranken mit den Extrakten der inneren Drüsen begonnen hatten, sahen wir neben hoher N-Retention auch bei den übrigen Elementen eine Zurückhaltung; und wir sprechen es diesem Umstande zu, dass wir im angewendeten Quantum während der 21 Tage lang dauernden Glanduitrinperiode keine so hochgradige Abweichung gefunden haben, aus der unsere Folgerung in irgend einer Richtung bestimmt wäre. Die Retention ist in der Versuchsphase zur Genüge zu beobachten; sogar wenn wir die 21 tägige Beobachtungsperiode betrachten, sind die Daten im Verhältnisse zur Vorperiode günstiger bei allen vier Elementen; als Beweis könnten wir sogar auch das erwähnen, dass in der nach der Glanduitrinperiode folgenden Pause die Retentionswerte bei allen vier Elementen niedriger sind, und zwar abgesehen vom P haben wir noch niedrigere Werte bekommen, wie die in der Grundperiode beobachteten sind; doch trotzdem hüten wir uns vor der Aeusserung, dass die stärkere Retention der Elemente in der Glanduitrinperiode durch Wirkung des angewendeten Stoffes erfolgt sei. (Siehe die Prozenttabelle.) Bei der Thymusperiode können wir uns ähnlicherweise über die Wirkung des angewendeten Stoffes nicht äussern. Die Retention ist im Verhältnis zur Grundperiode etwas schlechter (ausgenommen das P), der vorangehenden Periode gegenüber ist hauptsächlich die Mg-Retention gesunken. Nach dem Weglassen des Thymusstoffes ist die Retention abgesehen vom N bedeutend günstiger, was das Ca und Mg betrifft, so ist die Retention sogar ungewöhnlich gross. Nach Anwendung des wirkenden Stoffes der Ovarien ist die Retention wieder günstiger (seltener Stuhlgang, Gewicht der trockenen Fäzes 35 und 28 g [sehr wenig]). Später in der Adrenalinperiode sehen wir die Retention des Ca und Mg in weniger günstigem Lichte, dies setzt sich hauptsächlich für das Ca in der Pause fort, wo zugleich auch die Eiweissretention etwas ungünstiger geworden ist.

Retention in Prozent der Aufnahme.

| | Grundperiode | Glanduitrin | Pause | Thymus | Pause | Glanduovin | Pause | Extr. corp. lutei | Pause | Adrenalin | Pause |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 36,5 | 39,6 | 31,1 | 26,2 | 16,2 | 34,8 | 40,0 | 39,3 | 33,0 | 34,8 | 13,2 |
| Ca | 6,79 | 75,7 | 40,0 | 51,6 | 81,6 | 85,6 | 91,8 | 70,6 | 75,2 | 46,0 | 13,1 |
| Mg | 50,1 | 68,5 | 45,8 | 25,6 | 66,6 | 56,7 | 70,5 | 51,8 | 60,7 | 24,5 | 30,2 |
| P | 24,4 | 61,4 | 41,2 | 47,3 | 54,2 | 65,2 | 66,3 | 56,2 | 27,3 | 47,6 | 59,9 |

Wenn wir unsere Untersuchungen nicht weiter fortsetzen, so sehen wir doch aus diesen Daten, dass bei unserer Kranken eine Retention der untersuchten Stoffe mit grösseren oder kleineren Schwankungen vorliegt. Jene Frage, ob diese kleineren Veränderungen mit den angewendeten Stoffen in Zusammenhang zu bringen sind, können wir, wie





schon erwähnt, nicht beantworten. Wir sehen, dass wir in keiner Serie eine ungünstige Bilanz erhalten. Können wir daher sagen, dass einer oder der andere der benutzten inneren Drüsenstoffe (Thymus, Adrenalin) die Ausscheidung der untersuchten Elemente ungünstig beeinflusst hätte? Wenn wir nur diese Tabelle zugrunde legen, dann auf keinen Fall. Mit demselben Rechte könnten wir sagen, dass die Wirkungsweise nicht zur Geltung kommen konnte, weil der wirkende Stoff eventuell zu gering war oder dass die Anwendungsweise nicht zweckdienlich war (vielleicht hätten frische Drüsenextrakte angewendet werden müssen). Und endlich könnten wir auch das sagen, dass unsere Kranke bis zum 90. Tage der Beobachtung in einer solchen Periode war, wo sie die knochenaufbauenden Stoffe so stark zurückhielt, dass wir diesen Ca-, Mg- und P-Hunger des Organismus mit den angewendeten milden Einwirkungen, ja sogar vielleicht mit energischeren Mitteln auch nicht hätten modifizieren können. Doch all dies sind nur Annahmen, die noch zu beweisen sind. Keine unserer Annahme können wir mit positiven Daten beweisen, denn auch unsere mit dem verschiedenen Quantum der Hypophysis gemachten Untersuchungen müssen noch ergänzt werden, ohne die mit Thymusextrakt, Extr. corp. lutei usw. angefertigten Untersuchungen erwähnt zu haben.

Während der Anwendung des Adrenalins tritt ein reichlicherer und häufigerer Stuhlgang auf und auch das Gewicht der trockenen Fäzes ist viel grösser als z. B. in der Glanduovinperiode, mit der im Zusammenhang auch die absoluten ausgeschiedenen Werte grösser sind. Wenn uns also spätere Untersuchungen nicht zur Verfügung stehen würden, so wären wir geneigt, das Sinken der Retention nur auf diesen Umstand zurückzuführen.

Wenn wir die über diese Daten handelnde zusammenfassende Tabelle betrachten, so sehen wir, dass der Organismus neben der bedeutenden N-Retention auch von den Mineralstoffen reichlich zurückbehalten hat.

| Dauer der Versuche 110 Tage 11. 10. 1913 bis 1. 2. 1914 | Gesamt-einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin | Fäzes | Zu-sammen | |
| N | 1330,59 | 816,91 | 50,69 | 867,60 | + 452,99 |
| Ca | 174,64 | 6,01 | 55,40 | 61,41 | + 113,23 |
| Mg | 22,91 | 3,37 | 7,71 | 11,08 | + 11,83 |
| P | 189,55 | 63,23 | 35,12 | 98,35 | + 91,20 |

Die Retention von 113 g Ca während 110 Tagen weist auf das grosse Ca-Bedürfnis des Organismus hin. Und das zurückgehaltene P würde reichlich dem Quantum der im Knochen vorkommenden komplexen Kalziumverbindung entsprechen. Bisher haben wir in diesen Serien gefunden, dass die Retention des Mg mehr oder weniger im Verhältnis zum Ca geschieht. (Die Periode der Adrenalinpause ist eine Ausnahme.)

Die während der Einwirkung der Extrakte der inneren Drüsen gewonnenen Daten haben wir ganz besonders bei jenen Untersuchungen betrachtet, welche wir mit den Ca-Salzen und mit dem P angestellt haben.



Wenn wir diesen Teil unserer Untersuchungen allein betrachten würden, ohne dass uns die Daten der vorigen 110 Tage zur Verfügung ständen, so könnten wir, wie die Tabellen zeigen, sagen, dass das Calc. lact. wie auch das P und Calc. phosphat. die Retention der Mineralstoffe nicht günstig beinflusst hat.

Retention in Prozent der Aufnahme.

| | Vorperiode Adrenalin-pause | Calc. lact. | Pause | Phosphor | Pause | Trikalzium-phosphat | Pause |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N | 13,2 | — 10,4 Verlust | 15,6 | — 3,46 Verlust | 7,62 | 4,01 | 3,45 |
| Ca | 13,1 | 19,3 | 9,44 | — 3,6 „ | — 4,06 Verlust | 36,1 | — 19,6 Ver[illegible] |
| Mg | 30,2 | — 6,97 „ | — 3,86 Verlust | — 16 „ | 28,5 | — 22,7 Verlust | — 6,94 |
| P | 59,9 | 25,1 | 23,4 | 10,5 „ | 14,0 | 23,5 | ? |

Sogar in der Versuchsperiode des P, aber noch eher in der nach dem Calc. phosphor. folgenden letzten Phase ist es der Ca-Verlust, der sehr stark auffällt. Das, was wir ausserdem für wichtig halten zu bemerken, das ist, dass weder das Ca-Salz, noch das P oder Calc. phosphor. imstande sind, die Retention der untersuchten Mineralstoffe günstig zu beeinflussen.

| Dauer des Versuches 39 Tage 2. 3.—9. 4. 1914 | Einfuhr | Ausscheidung | | | Resultat |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Urin | Fäzes | Zusammen | |
| N | 486,78 | 441,88 | 30,04 | 471,92 | + 14,86 |
| Ca | 77,03 | 3,02 | 63,74 | 66,76 | + 10,27 |
| Mg | 9,05 | 1,80 | 7,60 | 9,40 | — 0,35 |
| P | 75,22 | 33,77 (?) | 25,38 | 59,15 | + 16,07 (?) |

Also die Zusammenfassung des zweiten (39 tägigen) Teiles unserer Versuchsserie, weist schon nicht jenes günstige Verhältnis auf, welches der erste Teil zeigte.

Die Bilanz des Mg endet mit Verlust. Auch die des Ca würde mit Verlust enden, wenn wir das Quantum des extra zugeführten Ca von der Gesamtretention abziehen würden. Allerdings, wenn wir unsere sämtlichen auf 149 Tage sich beziehenden Daten summieren würden, so würde im Endergebnis auch die Bilanz des Mg mit bedeutendem Gewinne enden. In diesem letzten Teile unseres Versuches können wir sehen, dass die Steigerung der Ausscheidung nicht nur mit den Fäzes, sondern bis zu einem bestimmten Grade und im Verhältnis auch mit dem Urin geschehen ist. Von unseren Daten erwähnen wir auch noch das, was wir bei der Anfangsperiode schon hervorgehoben haben, dass neben der hochgradigen Eiweissretention, die Retention des P-Elementes nicht entsprechend gross ist, im Hinblick auch auf die noch ziemlich hohe Ca-Retention (die Retention beträgt 24,4 pCt. der Einfuhr beim P, bei Ca 67,4 pCt.) und wir betonten, dass es ebenso wichtig ist das Verhalten des P-Elementes zu kennen, wie das der übrigen knochenaufbauenden Stoffe. Während unserer Untersuchungen, welche 149 Tage umfassen, haben wir in keiner Periode einen P-Verlust gesehen, obzwar

wir unter unseren Daten auch solche Serien finden konnten, in denen neben Eiweissverlust Ca-, ja sogar Mg-Verlust zu beobachten war. Unsere letzte Periode könnte man vielleicht als solche betrachten, wo die Bilanz des P mit Verlust geendet hat; aber wir können auch diese Annahme nicht beweisen, weil wir gerade in dieser Periode den P-Gehalt des Urins nicht bestimmt haben.

Wir halten es nicht für ausgeschlossen, dass sich die Besserung des Mineralstoffwechsels bei Osteomalazie mit der Besserung der Retention des Mg, dann des Ca und nur nachher mit der des P ordnet, während bei der Verschlechterung des Mineralstoffwechsels in erster Reihe in der Verwendung des Mg-Elementes, dann in der des Ca eine Störung besteht, und dass die Retention des P die hartnäckigste ist. Dies ist indessen eine Annahme, die wir aus unseren Daten herauszulesen meinen. Jede Verallgemeinerung steht uns fern.

Wir müssen noch erwähnen, dass wir in den ersten drei Monaten die Retention der Ca-, Mg- und P-Elemente nicht beeinflussen konnten, ebenso stand es nicht in unserer Macht, in den letzten drei Serien den ungünstigen Gang des Mineralstoffwechsels während der Versuchszeit zu modifizieren, nur gerade provisorisch; obzwar in diesen Serien unser Eingreifen schon viel energischer war (täglich 4 g Calc. lact., dann täglich 5 g Calc. phosphat.). Diese Daten beweisen es zur Genüge, dass, wie bei Rachitis, ebenso auch bei Osteomalazie die Störungen des Mineralstoffwechsels die charakteristischen Symptome der Krankheit bilden.

Darüber, ob diese Mineralstoffwechselstörung als pathogenetische Ursache oder Folgerung betrachtet werden soll, würden wir uns — auf Grund unserer geringen Erfahrungen — nicht zu äussern wagen.

---

## Literaturverzeichnis.

Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie. 1915. 3. Aufl. 2. Teil. — Albu u. Neuberg, Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Berlin 1906. — Bauer, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 1917. — Basch, Thymus in Lehrbuch der Organotherapie. Wagner v. Jauregg. Leipzig 1914. — R. Bieling, Der Einfluss von Extrakten endokriner Drüsen auf den Mineralstoffwechsel und das Blutbild rachitischer Säuglinge. Biochem. Zeitschr. 1914. Bd. 63. S. 95ff. — Biedl, Innere Sekretion. 2. Aufl. (Literatur.) Wien u. Berlin 1913. — Bossi, Die Nebennieren und Osteomalazie. Arch. f. Gyn. 1907. Bd. 83. (s. Biedl.) — Borchardt, L., Hypophyse. Lehrbuch der Organotherapie. Wagner v. Jauregg. 1914. — Bayer, G., Nebenniere und chromaffines System. Lehrb. d. Organother. Wagner v. Jauregg. 1914. — Bab, H., Die Behandlung der Osteomalazie mit Hypophysenextrakt. Münchener med. Wochenschr. 1911. Nr. 34. — E. v. Cyon, Die Gefässdrüsen. Berlin 1910. — Erdheim, Ueber Epithelkörperbefunde bei Osteomalazie. Sitzungsbericht der k. Akad. zu Wien. 1907. Nr. 116. (Biedl.) — Elfer, A., Ueber die Wirkung des Extraktes aus dem Infundibularteil der Glandula pituitaria unter pathologischen Verhältnissen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 110. — Fehling, Ueber Wesen und Behandlung der puerperalen Osteomalazie. Arch. f. Gyn. Bd. 39. S. 183ff. (Morawitz, Pathologie des Wasser- und Mineralstoffwechsels. S. 320.) — Funk, C., Die Vitamine. Wiesbaden 1914. — Falta, Die Erkrankungen der Blutdrüsen. Berlin 1913. — Frangenheim, P., Die Krankheiten des Knochensystems im Kindesalter. Stuttgart 1913. — Gassmann, Chemische Untersuchungen von ge-



sunden und rachitischen Knochen. Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 70. — H. Matti, Physiologie und Pathologie der Thymusdrüse. Ergebn. d. inneren Med. u. Kinderheilkunde. 1913. Bd. 10. — L. Mohr, Erkrankungen der Knochen und Gelenke. Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels. 1907. 2. Bd. — Morawitz, P., Pathologie des Wasser- und Mineralstoffwechsels. Handb. d. Biochem. 1910. Bd. 4, 2. A. — Neumann, S., A Calc. Mg. és phosphorsav kiválasztásának viszonyairól Osteomalaciaňal. Magy. Orv. Arch. 1894. Bd. 3. S. 211. — Neumann, S. és Vas B., A Calc. és Ma. kiválasztásáról ép és kóros viszoyyok között. Magy. Orv. Arch. 1894. Bd. 3. S. 305 ff. — Neumann, S., Weitere Untersuchungen über den Stoffwechsel usw. Arch. f. Gyn. Bd. 51. — Loew, O., Die Lehre vom Kalkfaktor. Berlin 1914. — Derselbe, Zur chemischen Physiologie des Kalks bei Menschen und Tieren. München 1916. — Lehnerdt, Fr., Warum bleibt das rachitische Knochengewebe unverkalkt. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1910. Bd. 6. — Orgler, Der Kalkstoffwechsel des gesunden und rachitischen Kindes. Ebenda. 1912. Bd. 8. — Pommer, G., Untersuchungen über Osteomalazie und Rachitis. Leipzig 1885. — F. v. Recklinghausen, Untersuchungen über Rachitis und Osteomalazie. Jena 1910. — Schmorl, Die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankungen mit besonderer Berücksichtigung ihrer Histologie und Pathogenese. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1909. Bd. 4. — E. Schloss, 80 Stoffwechselversuche über die therapeutische Beeinflussung des rachitischen Stoffwechsels. Berlin 1916. — Schloss, E., Die Pathogenese und Aetiologie der Rachitis sowie die Grundlagen ihrer Therapie. Ergebn. d. inner. Med. u. Kinderheilk. 1917. Bd. 15. — Scipiades, E., Az osteo malaciáról. Orvosi Hetilap. 1917. 37 és 38 sz. — Trousseau, A., Medizinische Klinik des Hôtel Dieu in Paris. Nach der 2. Aufl. deutsch bearbeitet von Dr. L. Culmann, fortg. von P. Niemeyer. Würzburg 1868. Bd. 3. S. 387. — Wieland, Die Frage der angeborenen und der hereditären Rachitis. Ergebn. d. inn. Mediz. u. Kinderheilk. 1910. Bd. 6. — Derselbe, Rachitis tarda. Ebenda. 1914. Bd. 13. — Derselbe, Spezielle Pathologie des Bewegungsapparates im Kindesalter. (Brünnig-Schwalbe, Handb. d. allg. P. u. P. A. des Kindesalters. 1913. 2. Bd. 1. Abt.) — Wohlauer, F., Atlas und Grundriss der Rachitis. München 1911. — G. v. Wendt, Mineralstoffwechsel. Handb. d. Biochem. 1911. Bd. 4. H. 1.

---

IX.

Aus der I. Inneren Abteilung (Geh. San.-Rat Prof. L. Kuttner) und dem chemischen Institut (Prof. Wohlgemuth) des Städtischen Rud. Virchow-Krankenhauses, Berlin.

# Der Anteil der Polypeptide und Aminosäuren am Reststickstoff des Blutes.

Von

Dr. F. Schweriner,
Assistenten der Abteilung.

---

Nachdem jahrzehntelang die im Harn auftretenden Eiweissspaltprodukte in ihrer physiologischen und pathologischen Bedeutung studiert worden sind, hat man in den letzten Jahren begonnen, den Anteil dieser Körper am Nichtproteinstickstoff des Blutes zu untersuchen. So war auch von verschiedenen Seiten der Versuch gemacht worden, aus dem Harn Karzinomatöser besonders charakterisierte Eiweissabkömmlinge zu isolieren, um einerseits zu erweisen, dass der Krebszelle ein besonders gearteter Stoffwechsel eigentümlich ist, andererseits die Möglichkeit einer Krebsdiagnostik aus dem Harne zu schaffen. Salomon und Saxl fanden den Anteil der Oxyproteinsäuren am Gesamtstickstoff des Harns vermehrt, Weisz wies nach, dass der Neutralschwefel, dessen Menge der Intensität des Eiweisszerfalls parallel geht, bei Tuberkulösen und besonders bei Krebskranken vermehrt ist. Falk, Salomon und Saxl untersuchten den Polypeptidstickstoff im Harn. Sie fanden, dass auch vom Gesunden polypeptidartig gebundener Stickstoff ausgeschieden wird, dass diese Fraktion aber bei Krebskranken erhöht ist. E. Salkowski zeigte, auf den Ergebnissen eigener früherer Arbeiten fussend, dass sowohl die durch ihre Alkoholunlöslichkeit als auch die durch ihre Fällbarkeit mit Schwermetallen isolierbaren Stickstoffverbindungen bei Karzinom in gesteigerter Menge angetroffen werden. Bei einer Nachprüfung an grösserem klinischen Material konnte Lehmann dies bestätigen, er fand jedoch die Menge des im Harn erscheinenden kolloidalen Stickstoffs abhängig von der Art der Ernährung, und traf auch bei Tuberkulösen hohe Werte an.

Im allgemeinen kann man nach allen diesen Untersuchungen als feststehend erachten, dass bei Krebskranken der Stickstoffwechsel in besonderer Weise verändert ist, aber als diagnostische Hilfsmittel konnten sich diese Methoden nicht bewähren, teils, weil die analytische Methodik, wie bei Oxyproteinsäuren, noch nicht unangreifbar ist (v. Fürth), teils, weil die Ausschläge zu gering sind und auch von Gesunden geringe Mengen dieser Körper ausgeschieden werden, besonders schliesslich, weil erhöhte Werte auch bei anderen Krankheiten beobachtet werden.





Ausser diesen Verbindungen haben unter den mit dem Harn geschiedenen Stoffwechselprodukten die Aminosäuren besonderes Inte erregt. Die hohen Aminosäurenwerte, welche bei schweren Leb krankheiten im Harn gefunden werden, sollen als Hinweis auf e Störung der desamidierenden Funktion der Leber dienen. Dort s solche hohen Werte nur bei schweren Krankheitsformen vorhanden; erster Linie bei der akuten gelben Leberatrophie, bei ausgepräg Zirrhosen mit Aszites und bei langdauerndem Ikterus. Frey z. B. f sehr wechselnde Zahlen, und sobald man sich an leichtere Fälle h findet man Werte, die in normalen Grenzen liegen. Als Illustration d gebe ich eine kleine Anzahl von Aminosäurewerten (Formoltitration) Harn von Leberkranken, stammend aus Untersuchungen, welche ich anderem Zusammenhange ausgeführt habe.

| | | Harnmenge | Spez. Gewicht | Gesamt-N | Aminos |
|---|---|---|---|---|---|
| Luetische Hepatitis . . . . . . . . | 1 | 2700 | 1008 | 6,6 | 0,177 |
| | 2 | 2400 | 1007 | 6,4 | 0,156 |
| Mit Ca-Metast. vollgestopfte Leber . | 1 | 1400 | 1010 | 7,2 | 0,227 |
| | 2 | 1700 | 1009 | 7,1 | 0,177 |
| Cholelithiasis, Leberschwellung . . . | 1 | 2000 | 1015 | 9,4 | 0,213 |
| | 2 | 2000 | 1014 | 8,0 | 0,183 |
| „ „ . . . | 1 | 1300 | 1018 | 5,6 | 0,150 |
| | 2 | 1800 | 1022 | 6,5 | 0,198 |
| Fettleber, Diabetes mellitus . . . . | 1 | 1800 | 1016 | 9,1 | 0,108 |
| | 2 | 2000 | 1015 | 13,2 | 0,280 |
| Katarrhalischer Ikterus . . . . . . | 1 | 2260 | 1012 | 6,3 | 0,395 |
| | 2 | 2700 | 1010 | 7,3 | 0,425 |

Auf den Aminosäurenstoffwechsel der Leberkranken soll hier nicht näh eingegangen werden, nur soviel sei gesagt, dass nur in ganz ausgeprägt Krankheitsfällen die Möglichkeit besteht, aus der Höhe der spontanen Amin säurenausscheidung einen Hinweis auf die Erkrankung der Leber zu erhalte

Die Ausscheidung bestimmter Stoffe mit dem Harn ist abhängig v ihrer Konzentration im Blut und von der Durchlässigkeit der Nieren f sie. Beide Faktoren sind offenbar für jede Verbindung, die ausgeschied wird, verschieden. So tritt Zucker erst im Harn auf, wenn der Blu zucker eine bestimmte Höhe erreicht hat, Gallenfarbstoffe müssen zu e heblicher Konzentration im Blut gestiegen sein, bevor sie im Harn e scheinen. Andererseits werden Sulfate in beträchtlicher Menge im Har äusserst spärlich aber im Blut angetroffen.

Aus der Ueberlegung heraus, dass man wahrscheinlich auch für d halbabgebauten Eiweisskörper sowie für die Aminosäuren andere Menge und Verteilungsverhältnisse im Blut finden würde, habe ich die Unte suchungen von enteiweisstem Blut angestellt, die ich in Folgendem mi teile. Dabei erschien mir die Bestimmung der peptidartig gebunde Abbauprodukte am aussichtsreichsten, weil sie alle zwischen den Pepton und den Aminosäuren stehenden Verbindungen umfasst. Abderhalden durch dessen Synthesen allmählich die Zusammensetzung dieser Körpe erkannt wurde, betont, wie gross die Zahl der Bindungsmöglichkeite



zwischen den 19 bekannten Aminosäuren und wie ungeheuer dadurch die Menge der möglichen verschiedenen „Polypeptide" ist. Da von den bisher bekannten die einen leicht, die anderen schwer spaltbar sind, so besteht die Möglichkeit, dass z. B. die Krebszelle solche Verbindungen in den Kreislauf abgibt, die schwer angreifbar sind und daher vom Organismus unverändert ausgeschieden werden. In der Tat haben ja Falk, Salomon und Saxl eine Vermehrung von hydrolytisch zu Aminosäuren spaltbaren Eiweissabkömmlingen im Harn einiger Krebskranker nachgewiesen, geringe Mengen fanden sie in jedem normalen Harn. Bei Graviden fanden Falk und Hesky Werte, die den bei Karzinom gefundenen ähnlich waren, ebenso Falk und Saxl bei einigen schweren Lebererkrankungen.

Ueber den Gehalt des enteiweissten Blutes an Polypeptidstickstoff liegen Veröffentlichungen bisher nicht vor, dagegen sind die Aminosäuren des Bluts von verschiedenen Seiten bereits untersucht worden. Dass im Blut überhaupt Aminosäuren vorhanden sind, wies Bingel nach, der mit der Naphthalinsulfochloridmethode aus 5 Liter Rinderblut 0,35 g isolierte. Abderhalden identifizierte die einzelnen Aminosäuren aus 50—100 Liter Schlachttierblut und stellte fast alle bisher bekannten dar. An menschlichem Blut studierte Bang die Beteiligung des Harnstoffs und der Aminosäuren am Nichtproteinstickstoff. Er fand als Mittelwert für den Harnstoff-N 15 mg/pCt., für den Aminosäuren-N 12 mg/pCt. Nach mehrtägigem Hunger sinken diese Werte nach Angaben van Slyke's auf 3—8 mg/pCt. Nach starken körperlichen Anstrengungen stellte Feigl bei gesunden Menschen Erhöhung des Reststickstoffs fest mit vermehrten Werten für Harnstoff, dagegen verminderten für Aminosäuren. Er führt dies auf momentane Ueberlastung der Nieren zurück, die für Harnstoff schwerer, für Aminosäuren dagegen leicht durchlässig wären. Rabinovitch fand im Blut von Gebärenden 8—11 mg/pCt., also normale Zahlen. Dagegen waren im mütterlichen Teil der Nabelschnur die Werte bis auf 37 mg, im fötalen Teil sogar bis zu 137 mg/pCt. vermehrt.

Weiterhin wurde das Studium der Aminosäuren im Blut vorwiegend zur Erörterung der Frage benutzt, ob die resorbierende Darmwand die aus der Aufspaltung des Eiweisses entstandenen Aminosäuren als solche in den Kreislauf abgibt oder ob schon in der Darmwand ein Wiederaufbau aus diesen Bausteinen vor sich geht. Für die letztere Annahme ist vor allem Abderhalden eingetreten, es spricht dafür z. B. auch der Befund von Frey, dass nach Verfütterung von Glykokoll an Kaninchen das Pfortaderblut nicht mehr, eher weniger Aminosäuren enthielt als das Karotisblut, desgleichen Cohnheim's Beobachtung einer Desamidierung von Aminosäuren in der Darmwand, sowie die Angaben von Kutscher und Seemann, die aus der Darmwand in reichlicher Menge Stoffe extrahieren konnten, aus welchen durch Hydrolyse Leuzin abspaltbar war. Gegen die Theorie einer Kuppelung von Aminosäuren in der Darmwand wenden sich Hohlweg und Meyer, György und Zunz, Wishart u. a., weil sie nach eiweissreichen Mahlzeiten eine Vermehrung des Aminosäurestickstoffs im Blut feststellten. Diesen Angaben widerspricht jedoch Bang auf Grund seiner Untersuchungen an einem Hund, dem er 450 g Fleisch verfütterte und dessen Blut, bei dreistündlicher Unter-





suchung wohl einen erheblichen Anstieg des Harnstoffs, nicht aber der Aminosäuren aufwies. Eine einheitliche Auffassung über diese Vorgänge besteht demnach noch nicht.

Ueber das Verhalten der Aminosäuren im Blut unter pathologischen Verhältnissen machten Neuberg und Richter die ersten Angaben. Sie wiesen bei akuter gelber Leberatrophie beträchtliche Mengen von Aminosäuren im Blut nach. Diese Angaben wurden durch die ausführlichen Untersuchungen von Bang sowie von Feigl und Luce bestätigt. Weiterhin liegen einige Untersuchungen bei Nephritis vor. In Blutproben von drei Urämien fand Frey die Aminosäuren an der starken Vermehrung des Stickstoffs nicht beteiligt. Zu demselben Ergebnis kam Bang bei der Untersuchung experimentell erzeugter Sublimat- und Chromnephritis. Feigl und Luce sind bei chronischer Nephritis gewöhnlich zu Werten gelangt, die etwa 30 pCt. des gesamten Reststickstoffs ausmachten. Diese Autoren sowohl wie Bang erhielten ihre Aminosäurewerte auf indirektem Wege durch Subtraktion der mittels Mikromethode bestimmten Harnstoff-N-Zahlen vom Reststickstoff.

Bei meinen Untersuchungen ging ich, um möglichst sichere Werte zu erhalten, von einer verhältnismässig grossen Blutmenge aus. 100 ccm durch Aderlass morgens vom nüchternen Patienten gewonnenen und defibrinierten Blutes wurden mit 100 ccm Aq. dest. verdünnt, mit 200 ccm 2 proz. HCl und 200 ccm 5 proz. $HgCl_2$-Lösung gefällt. Nach 24 Stunden wurde filtriert, das Quecksilber durch $H_2S$, dieser mittels Luftstrom entfernt. 50 ccm des wasserklaren Filtrats wurden für die Bestimmung des Rest-N benutzt, 150 ccm zur Spaltung der Polypeptide 4 Stunden mit 50 ccm konz. HCl im Rückflusskühler gekocht, aus weiteren 150 ccm die präformierten Aminosäuren bestimmt. Als Vorbereitung für die Formoltitration wurde zunächst mit Bariumchlorid und Barytlauge gefällt, der Ammoniak nach Krüger, Reich und Schittenhelm, darauf die Kohlensäure mittels Durchlüftung in vacuo entfernt. Nach Neutralisierung gegen selbstbereitetes empfindliches Lackmuspapier wurde auf 100 ccm aufgefüllt und davon 80 ccm zur Formoltitration mit n/50 NaOH, nicht wie sonst üblich gegen n/5 NaOH benutzt. Durch diese Anordnung wurden die Ausschläge wenigstens soweit vergrössert, dass 0,6 ccm n/50 Lauge 1 mg/pCt. Aminosäure-N entsprachen. Aus der zur hydrolytischen Spaltung verwendeten Portion wurde in entsprechender Weise der Aminosäure-N bestimmt, die Differenz zwischen dem jetzt gefundenen und dem präformiert vorhandenen Wert stellt den Polypeptid-N dar.

Die auf diese Weise aus dem Gesamtblut von 34 Patienten gewonnenen Werte sind am Schluss als Tabelle zusammengestellt.

Zunächst ergibt sich, dass die Werte für den Reststickstoff allgemein auffallend niedrig sind. Sieht man von den pathologisch erhöhten Zahlen bei nephritischer Retention und bei der akuten gelben Leberatrophie ab, so beträgt der Durchschnitt für den Reststickstoff des Gesamtblutes 29,8 mg/pCt. Zieht man, den Angaben Brodin's folgend, 8—10 mg ab, um auf den Rest-N des Serums zu kommen, mit dem wir sonst zu rechnen pflegen, so gelangt man zu 20—22 mg, das sind etwa 10 mg oder ein Drittel weniger als der Wert, den wir früher als Durch-



schnitt anzunehmen gewohnt waren. Diese Verminderung des Reststickstoffs scheint eine allgemeine Erscheinung der letzten Jahre und eine Kriegsfolge zu sein. Umfangreiche Untersuchungen an dem grossen Material des Rudolf Virchow-Krankenhauses, die von Gutmann und Adler unternommen worden sind und demnächst veröffentlicht werden sollen, haben zu demselben Ergebnis geführt.

Die Tabelle für den Polypeptid-Stickstoff im Blut zeigt, dass hier grundsätzlich andere Verhältnisse vorliegen als im Harn. Bei der Mehrzahl der Fälle wird Polypeptidstickstoff im Blut nicht angetroffen. Bei einigen Fällen finden sich Werte unter 1 mg/pCt. verzeichnet. Diese möchte ich als innerhalb der Fehlergrenzen liegend ausschalten. Sie entsprechen einer Titrierdifferenz zwischen zwei Bestimmungen von weniger als 0,6 ccm, oft nur von wenigen Tropfen und sind jedenfalls zu klein, um sichere Schlüsse auf die Anwesenheit bestimmter Verbindungen zu gestatten. Uebrigens betreffen die beiden höchsten von ihnen eine Pneumonie und eine Gravidität im 10. Monat, bei beiden Zuständen wäre das Auftreten dieser Körper im Blut nicht verwunderlich. Sichere Werte für Polypeptidstickstoff wurden gefunden in einem Falle von multipler Sklerose, bei dem nach dem klinischen Bilde die frische Entstehung vieler Herde angenommen wurde, weiter bei 8 von 12 untersuchten Tumoren und bei 3 von 6 untersuchten Leberkranken. Unter den Tumoren waren es keineswegs besonders die grossen, bei denen Polypeptide angetroffen wurden, vielmehr wurden sie bei diesen bisweilen vermisst, während sie bei kleinen operablen Krebsen vorhanden waren. Unter den Leberkrankheiten waren es zwei Fälle mit schwerem Ikterus und eine fortgeschrittene Zirrhose, welche Polypeptide aufwiesen; die akute gelbe Leberatrophie dagegen liess sie vermissen. Dass bei dieser Erkrankung überhaupt andere Vorgänge auftreten als bei den übrigen Leberkrankheiten, geht auch aus der Aminosäurenzahl hervor, die zwar bescheiden ist gegenüber den von anderen Autoren angegebenen Werten, aber doch von den bei allen übrigen Krankheiten gefundenen Aminosäurenmengen nicht im entferntesten erreicht wird, sowohl was ihre absolute Grösse als auch was ihr Verhältnis zum gesamten Reststickstoff angeht. Diesen Fall ausgenommen, beträgt der Durchschnitt für den Aminosäurenstickstoff der untersuchten Blutproben 9,3 mg/pCt., stimmt also mit den von Bang und von van Slyke mit anderen Methoden gefundenen Werten gut überein. Weder die Tumoren noch die Leberkrankheiten zeichnen sich durch besonders hohe Werte aus, die relativ höchsten (12 mg und darüber) finden sich bei den beiden untersuchten Blutkrankheiten, den beiden Graviden, einer multiplen Sklerose und einer akuten hämorrhagischen Nephritis.

Die Zahlen, welche das Verhältnis des Aminosäure-N zum gesamten Rest-N angeben, hängen wesentlich ab von der Grösse der anderen Hauptkomponente, des Harnstoffs. Sie geben interessante nähere Aufklärung über das Wesen der Rest-N-Vermehrung im Nephritikerblut, über welche als einer der ersten Brugsch systematische Untersuchungen angestellt hat. So sehen wir, dass die Aminosäuren bei den beiden Glomerulonephritiden, wo eine Harnstoffretention besteht,



nur einen verhältnismässig bescheidenen Teil des Rest-N, bei der Nephrose dagegen 59 pCt. desselben ausmachen. Einen auffallend grossen Anteil am Reststickstoff haben sie auch bei den beiden Graviden und bei dem Patienten mit chronischer Malaria. Durchschnittlich habe ich gefunden, dass die Aminosäuren mit 32 pCt. am Reststickstoff des Gesamtblutes beteiligt sind.

Die vorliegenden Untersuchungen haben also folgendes ergeben:

Bei dem grössten Teil der in Betracht gezogenen Krankheiten ist Polypeptidstickstoff im enteiweissten Blut nicht nachweisbar, der Anteil der Aminosäuren beträgt durchschnittlich 9,3 mg/pCt. und zeigt keine erheblichen Ausschläge.

Von den untersuchten Tumorkranken hat ein grosser Teil Polypeptide als Bestandteil des Reststickstoffs im Blut, während sich die Aminosäuren in normalen Grenzen halten.

Von den untersuchten Leberkranken sind bei einigen schweren Fällen Polypeptide vorhanden. Dagegen sind die Aminosäuren bei ihnen durchweg nicht vermehrt.

Die akute gelbe Leberatrophie zeichnet sich durch erhöhten Reststickstoff mit gleichzeitiger absoluter und relativer Vermehrung der Aminosäuren so sehr vor den Befunden bei allen übrigen Krankheiten aus, dass dies Verhalten in zweifelhaften Fällen wohl diagnostisch brauchbar wäre.

Bei Nierenkrankheiten mit Stickstoffretention können die Aminosäuren ein wenig vermehrt sein, werden aber dann doch nur einen geringen Teil des erhöhten Reststickstoffs ausmachen. Bei Nephrosen können sie, ohne absolut vermehrt zu sein, einen sehr erheblichen Anteil des Reststickstoffs darstellen.

| | Rest-N mg/pCt. | Peptid-N mg/pCt. | Aminosäure-N | |
|---|---|---|---|---|
| | | | mg/pCt. | pCt. des Rest-N |
| Apoplexie | 33,6 | 0,1 | 5,6 | 17 |
| Lobäre Pneumonie (8. Tag) | 32,7 | 0,6 | 7,2 | 22 |
| Chronische Malaria | 24,8 | 0 | 12,2 | 49 |
| Myeloische Leukämie (180000 Leukoz.) | 50,4 | 0 | 17,1 | 34 |
| Tabes incipiens | 39,9 | 0 | 9,4 | 23 |
| Schwere Tabes | 30,2 | 0 | 8,7 | 29 |
| Multiple Sklerose (frische Herde) | 30,5 | 6,3 | 5,4 | 18 |
| „ „ (alte Herde) | 32,4 | 0 | 13,4 | 41 |
| Akute hämorrhagische Nephritis | 70,7 | 0 | 13,6 | 19 |
| Urämie. Chronische Glomerulonephritis | 63,2 | 0,2 | 10,8 | 17 |
| Schwere Nephrose | 15,1 | 0 | 8,9 | 59 |
| Bauchfelltuberkulose | 29,5 | 0 | 9,2 | 31 |
| „ | 25,3 | 0 | 11,3 | 45 |
| Ileozökaltuberkulose | 28,6 | 0 | 9,6 | 33 |
| Gravida (8. Monat) | 20,5 | 0 | 11,9 | 58 |
| „ (10. „ ) | 22,8 | 0,8 | 12,7 | 56 |
| Oesophaguskarzinom | 22,7 | 2,0 | 9,7 | 43 |
| Inoperables Magenkarzinom | 24,3 | 0,2 | 8,2 | 34 |
| „ Pyloruskarzinom | 35,3 | 0,2 | 3,5 | 10 |
| Kleines Kolonkarzinom | 30,2 | 1,1 | 4,7 | 15 |
| Operables Rektumkarzinom | 33,6 | 0 | 10,0 | 30 |
| „ „ | 26,0 | 2,6 | 8,7 | 33 |



| | Rest-N mg/pCt. | Peptid-N mg/pCt. | Aminosäure-N | |
|---|---|---|---|---|
| | | | mg/pCt. | pCt. des Rest-N |
| Inoperables Rektumkarzinom | 28,6 | 3,4 | 8,8 | 31 |
| Prostatakarzinom | 25,2 | 0 | 8,6 | 34 |
| Bronchialkarzinom | 39,6 | 4,8 | 9,3 | 23 |
| „ mit Bauchmetastasen | 28,5 | 4,4 | 7,8 | 27 |
| Grosses Beckensarkom | 34,2 | 1,8 | 11,3 | 33 |
| Lymphogranulom | 37,8 | 1,8 | 7,8 | 21 |
| Akute gelbe Leberatrophie | 58,8 | 0 | 38,3 | 65 |
| Hepatitis luetica | 27,7 | 0 | 10,5 | 38 |
| Luetische Leberzirrhose mit Aszites | 35,2 | 1,8 | 5,9 | 17 |
| Chronische Cholangitis, schwerer langdauernder Ikterus | 20,1 | 3,4 | 8,9 | 44 |
| Cholelithiasis, Leberschwellung | 30,2 | 0 | 10,0 | 33 |
| Akute Sepsis mit Leberschwellung und Ikterus | 29,4 | 3,2 | 7,2 | 24 |

Anmerkung bei der Korrektur: Ich hatte inzwischen Gelegenheit, das Blut eines Kranken mit subakuter Leberatrophie (Umber) zu untersuchen. Trotzdem die Nieren, soweit die Urinuntersuchung dies ergeben kann, intakt waren, bestand eine Vermehrung des Rest-N auf 51,8 mg/pCt. Die Aminosäurenzahl jedoch hielt sich mit 8,6 mg/pCt. in normalen Grenzen. Ob die Vermehrung des Rest-N allein als Hilfsmittel zur Diagnose dieses interessanten Krankheitsbildes benutzt werden kann, erscheint im vorerst zweifelhaft.

## Literaturverzeichnis.

Abderhalden, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1912. 77; 1913. 88. — Bang, Biochem. Zeitschr. 1915. 72. — Bingel, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1908. 58. — Brodin, Soc. Biol. 1914. 76. — Brugsch, Med. Klinik. 1906. — Cohnheim u. Makita, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1909. 61. — Falk, Salomon u. Saxl, Med. Klinik. 1910. 510. — Falk u. Hesky, Zeitschr. f. klin. Med. 1910. 71. — Falk u. Saxl, Ebenda. 1911. 73. — Feigl, Biochem. Zeitschr. 76. 297. — Feigl u. Luce, Ebenda. 1917. 79. — von Fürth, Probl. d. phys. u. path. Chemie. Leipzig 1913. — Frey, Zeitschr. f. klin. Med. 1911. 72. — György u. Zunz, Zentralbl. f. Biochem. 1915. 1661. — Hohlweg u. Meyer, Hofm. Beitr. 1908. 11. — Kutscher u. Seemann, Zeitschr. f. phys. Chemie. 1902. 35. — Lehmann, Deutsches Arch. f. klin. Med. 112. — Neuberg u. Richter, Deutsche med. Wochenschr. 1904. 499. — Rabinovitch, Soc. Biol. 1914. 76. — E. Salkowski, Berliner klin. Wochenschr. 1910; Biochem. Zeitschr. 1911. 32. — Salomon u. Saxl, Beitr. z. Karzinomforsch. Wien 1910. — van Slyke, Jl. of biol. Chemie. 1913. 16. — Weisz, Biochem. Zeitschrift. 1910. 27. — Wishart, Zentralbl. f. Biochem. 1915. 1661.



X.

Aus dem pathol.-bakteriol. Laboratorium des Marine-Lazaretts Hamburg
(Chefarzt: Generalarzt z. D. Dr. Meyer).

# Zur Kenntnis der Verdauungsleukozytose.

Von

Marine-Oberassistenzarzt Dr. **Ernst Friedrich Müller,**
Vorstand des Laboratoriums.

Obwohl die Literaturangaben über die mit der Verdauung auftretende Vermehrung der weissen Zellen im Blut äusserst zahlreich sind, ist die Erscheinung der Verdauungsleukozytose nicht allgemein anerkannt. Ebenso bestehen grosse Gegensätze über Wesen und Zustandekommen dieser Zellanstiege, die nicht einmal in Bezug auf die Bildungsstätten dieser neuen Zellen übereinstimmen.

Ohne eine der beiden Ansichten verfechten zu wollen und ohne für oder gegen die Erscheinung der Verdauungsleukozytose Stellung zu nehmen, soll lediglich versucht werden ffir das, was tatsächlich vorhanden ist, eine Erklärung zu finden.

Man wird in keinem Falle die zahlreichen, und teilweise sehr präzisen Untersuchungen ablehnen können, die, von Virchow's Beobachtungen ausgehend, von Rieder, Keuthe und vielen anderen mitgeteilt werden. Man wird andererseits aber auch zugeben müssen, dass die Schwankungen an sich sehr geringe sind und auch in dieser geringen Stärke nicht mit gesetzmässiger Gleichheit der Verdauung parallel laufen.

Naegeli (1) verlangt, dass bei allen derartigen Untersuchungen die natürliche Tagesschwankung nicht ausser acht gelassen werde.

Aber auch hier müssen wir zugeben, dass wohl die Tatsache der Tagesschwankung bekannt ist, dass man aber über ihr Wesen, d. h. über Ursache und Zweck auf ganz allgemein gehaltene Erklärungen angewiesen ist.

Tatsächlich liegen Aenderungen der Leukozytenzahlen im Blut vor, die während der Dauer des Tages ansteigen. Es ist ebenfalls als bewiesen anzunehmen, dass geringe Anstiege innerhalb dieser Zahl ursächlich durch den Verdauungsvorgang beeinflusst werden.

Selbst wenn man diese Ursache zugibt und wenn man die Tagesschwankung der Muskelarbeit äusseren Einflüssen usw. zuschreibt, so bleibt doch die Frage offen, wie kommt die Leukozytenvermehrung zustande und welchem Zweck dient sie.

Der Beantwortung dieser Frage sollen nachstehende Ausführungen nähertreten.

Dabei soll für die Entstehung der granulierten Zellen die Ansicht Naegeli's zugrunde gelegt werden, der unter normalen Verhältnissen nur eine Bildung im Knochenmark kennt.



Bevor wir jedoch auf die eigentliche Leukozytenvermehrung eingehen, sollen ganz kurz die wesentlichen Vorgänge der Verdauung, soweit sie von Wichtigkeit für die zu erörternden Probleme erscheinen, aufgeführt werden.

Die Verdauung besteht aus der Mund-, der Magen- und der Darmverdauung. Ste hat zusammengefasst den Zweck, die Nahrung zu assimilieren. Wir verstehen darunter einen Vorgang, bei dem die Nutzstoffe der Nahrung durch physikalische und chemische Beeinflussung von den anderen geschieden, abgebaut und gelöst den Körperflüssigkeiten zugeführt werden.

Diese Beeinflussung der in den Magendarmkanal aufgenommenen Nahrung ist völlig als zelluläre Leistung aufzufassen. Die Zelle bildet die Salzsäure des Magens, alle Fermente der Verdauungssäfte, die die komplizierten Nährstoffe in ihre einzelnen Bausteine zerlegen. Sie ist die Stätte, in der die Muskelbewegung des Kauaktes, die körperliche Fortführung der Nahrungsbestandteile im Magen und Darm bewerkstelligt werden. Sie ist die Maschine, die die verschiedenartigste Kraft spendet, die den Verdauungsapparat treibt.

Wir haben also bei dem Verdauungsakt zwei Vorgänge streng von einander zu scheiden. Der eine wäre als Verdauung im eigentlichen Sinne zu bezeichnen: Abbau der Nahrungsbestandteile im Darmkanal durch mechanische Bearbeitung und Zufuhr (Sekretion) von Abbaufermenten. Der andere stellt die innerhalb des gesamten Magendarmepithels und seiner Anhänge vor sich gehende Zellleistung dar, die die zur Verdauung notwendigen Stoffe produziert.

Dabei ist darauf hinzuweisen, dass das intakte Darmepithel keines der bei der enteralen Verdauung resultierenden Abbauprodukte passieren lässt, als allein die für den Aufbau des Organismus notwendigen Bausteine. Wir führen also bei dem enteralen Abbau organischer Substanz keine artfremden Körper dem Organismus zu, sondern allein die artähnlichen Bausteine.

Wir nennen das Assimilation.

Der Assimilationsvorgang innerhalb des Darmrohres wird von den Zellen der Magendarmwand und ihrer Adnexe geleistet. Diese Leistung, die als eine im einzelnen äusserst verschiedenartige, im ganzen zweckmässige Funktion eines Organsystems anzusehen ist, ist von dem Abbauvorgang im Darmkanal völlig getrennt zu betrachten.

Wir haben also die Vorgänge, die zu dieser Leistung führen, das spezifische Funktionieren des Organparenchyms gesondert für sich zu beurteilen.

Das Gleiche in dieser so verschiedenartigen Leistung des Darmkanals und seiner Anhänge ist die Arbeit der Zelle.

Zellarbeit ist Umwandlung von Zellsubstanz in Leistung.

Es ist bekannt, dass bei dieser Umwandlung, dem Stoffwechsel der Zellen, neben dem gewünschten, zweckmässigen Produkt Reststoffe, Schlacken zurückbleiben, die die Zelle ausscheidet, damit sie als wertlose Bestandteile abtransportiert und aus dem Körper ausgeschieden werden.

Wir wissen aus den Untersuchungen Weichard's (2) u. a., dass die bei der Zelltätigkeit z. B. der Muskelzelle zurückbleibenden Stoffwechselprodukte für den Organismus nicht gleichgültig sind. Sie sind in ihrer



Zusammensetzung und in ihrer Wirkung auf das lebende Protoplasma als artfremd und in diesem Sinne als giftig aufzufassen. Ihre toxischen Eigenschaften und ihre in der Wirkung auf den Organismus überraschende Aehnlichkeit mit echten Bakterientoxinen sind auch durch Uebertragung nachgewiesen. Sie sind ebenfalls imstande, eine echte Antikörperbildung auszulösen.

Es ist demnach in der gleichen Zeit neben dem enteralen Abbau der von aussen zugeführten Nahrung innerhalb des Darmrohres ein parenteraler Abbau innerhalb des Parenchyms des Verdauungsapparates anzunehmen, die beide in zweckmässiger Weise von einander abhängen, aber objektiv vom Standpunkt des rezipierenden Organismus streng zu scheiden sind.

Die enterale Zerlegung führt in der Regel artähnliche Bestandteile den Körperflüssigkeiten zu, die aus diesem Grunde nicht fremd empfunden werden und keine Abwehrreaktion auslösen.

Der parenterale Abbau der körpereigenen „Betriebsstoffe" in den Zellen des Verdauungsapparates veranlast ein Ausfallen von Reststoffen, die infolge Entziehung wichtiger Teile körperfremd, toxisch wirken, und deren Menge stets der im gesamten Verdauungsparenchym geleisteten Arbeit entspricht. Ihre, den echten Toxinen entsprechenden Eigenschaften, Uebertragungsmöglichkeit und Antigenwirkung sind bereits erwähnt.

Sie sind also dem parenteral einverleibten Proteinkörper oder den Bakteriensubstanzen, die bei der Infektion in den Organismus eindringen, prinzipiell in dem Sinne gleich, als sie vom Organismus als giftig empfunden werden, und durch spezifische und aktive Abwehrreaktionen des Körpers entgiftet und abgeführt werden müssen. Von diesen ist uns bekannt, dass sie stets eine zelluläre Mehrleistung im Knochenmark bewirken, die nach Naegeli der Toxinmenge entspricht, die dem Körper zugeführt wird.

Es gelang mir die gleiche Funktionserhöhung des Knochenmarks auf den Reiz parenteral einverleibter artfremder Eiweisskörper nachzuweisen (3), die demnach ebenfalls als toxisch auf den Organismus anzusprechen sind.

Ihre Eigenschaft, wie ein echtes Antigen zu wirken, ist besonders aus den ausgedehnten Untersuchungen Uhlenhuth's (4) bekannt.

Ich glaube, aus diesem Grunde nicht zu weit zu gehen, wenn ich die Behauptung aufstelle, dass die bei der Parenchymleistung des Verdauungsapparates entstehenden Abbauprodukte als parenteral vorhandene Fremdkörper eine toxische Reizwirkung besitzen, die vom Organismus in gleicher Weise beantwortet wird, wie jeder andere parenteral einverleibte Reiz.

Diese Reaktion des Organismus besteht in einer aktiven myeloischen Mehrleistung, einer Erhöhung der Knochenmarksfunktion, deren Intensität an einem vermehrten Auftreten von granulierten Leukozyten erkennbar ist.

Ihr Zweck ist die Entgiftung, der parenterale Abbau, der eingedrungenen oder im Organismus gebildeten, toxisch wirkenden Stoffe. Diese Entgiftung ist in der Hauptsache den bekannten fermentativen Eigenschaften der Leukozyten zuzuschreiben, während eine Phagozytose,



wenn man davon überhaupt reden darf, höchstens in untergeordnetem Sinne in Betracht kommt.

Man muss sich bewusst sein, dass bei einer derartigen Auffassung der Verhältnisse die Knochenmarksfunktion gleichsam als die Trägerin der parenteralen Verdauung betrachtet wird.

Eine Eigenschaft, die uns in der Pathologie keineswegs unbekannt ist und der Naegeli'schen Definition, der die Leukozytose als aktive, vitale Reaktion zum Schutze des Gesamtorganismus auffasst, dem Sinne nach völlig entsprechen würde.

Wenn diese Auffassung des parenteralen Abbaus der bei der Verdauungsarbeit übrigbleibenden Reststoffe den verschiedenen tatsächlichen Befunden bei der Verdauung zu grunde gelegt wird, so wird ein Verständnis auch scheinbar entgegengesetzter Resultate immerhin ermöglicht.

Besonders wird man verstehen, dass bei dieser „physiologischen" Giftentstehung der Organismus bereits so sehr auf den gebildeten Fremdkörper eingestellt ist, dass er seinen parenteralen Abbau nicht mit einer plötzlichen, sondern ganz den Bedürfnissen angepassten Abwehr zustande bringt.

Ebenso erscheint es verständlich, dass der Einsatz der Abwehrreaktion dem Beginn der Schlackenentstehung ziemlich parallel bleibt, Mund- und Magenverdauung sind zeitlich mehr eingeengt. Der Kraftverbrauch der Zellleistung ist mehr an die Zeit der Nahrungsaufnahme gebunden als die zeitlich weiter verteilte Verdauungstätigkeit des Darms und seiner Anhänge, so dass sich ein Ansteigen der Kurve im Anschluss an die Magenverdauung aus dem ziemlich akuten Einsetzen der Arbeitsleistung erklärt.

Dass diese Schwankung nicht sehr bedeutend ist und sich nicht in jedem Organismus in seinen absoluten Zahlen gleicht, wird mit der individuellen Verschiedenheit der Zellleistungen und der bereits vorgebildeten Abwehrkörper ebenfalls erklärt werden können.

Von besonderem Interesse und ebenfalls der mitgeteilten Auffassung entsprechend sind die Untersuchungen Keuthe's bei veränderter Kost, der in diesem Falle viel deutlichere Schwankungen feststellen konnte als bei der gewohnten.

Im Anschluss hieran seien noch kurz die bereits erwähnte Tagesschwankung der Leukozytenzahl berührt, deren Berücksichtigung bei derartigen Untersuchungen verlangt wird.

Es wurde bereits erwähnt, dass eine Erklärung dieser tatsächlichen Schwankungen besonders in ursächlicher Hinsicht noch nicht gegeben ist. Es liegt jedoch nicht so fern, die sogenannte Verdauungsleukozytose als Teil oder als Komponente dieser „physiologischen" Tagesleukozytose aufzufassen.

Die Leukozytose ist nur das Zeichen einer vermehrten Tätigkeit des Knochenmarks. Der Nachweis dieser Tätigkeit zum Zweck des parenteralen Abbaus von artungleichen Stoffen ist an so vielen Beispielen gelungen, dass wir nicht anstehen möchten, ihn prinzipiell der Auffassung von der Knochenmarksleistung als leukopoetischer Funktion zugrunde zu legen. Sie entspricht vollkommen der Ansicht, dass die am Tage erhöhten Leistungen des Organismus von Einfluss auf die zahlenmässigen



Schwankungen der Knochenmarkstätigkeit seien und wird aus der Auffassung von dem Reiz und dem notwendigen Abbau der bei erhöhten Organleistungen resultierenden toxischen Stoffwechselprodukte ebenfalls verständlich.

Es ist nachzuholen, dass bei diesen Ueberlegungen die Funktion des lymphatischen Apparates völlig ausser acht gelassen wurde. Da aber aus den Erfahrungen der Pathologie, wie sie von den ersten Autoren heute vertreten wird, ein Ineinander-Uebergehen lymphatischer und myeloischer Zellen in Blut oder Gewebe entschieden abgelehnt werden muss, so muss auch die Funktion beider Organsysteme streng gesondert betrachtet werden.

Und da es sich bei den „physiologischen" Zellanstiegen bei der Verdauung fast ausnahmslos um granulierte, mehrkernige Leukozyten handelt, erscheint es unnötig und unzweckmässig, beide Dinge mit einander zu verknüpfen.

Es sollen zum Schluss noch kurz die Fälle erwähnt werden, die nach Mitteilungen der Literatur eine Ausnahme von der „Regel" der neutrophilen Verdauungsleukozytose aufweisen.

Es handelt sich da besonders um das angebliche Fehlen der Verdauungsleukozytose bei Magenkarzinomen, das als diagnostisches Zeichen für die Unterscheidung von Ulkus und Karzinom herangezogen werden soll.

Abgesehen von den erwähnten geringen Schwankungen bei Gesunden (eigene Untersuchungen an über 100 Fällen) müssen wir, falls die Befunde von Bonhoff u. a. zugegeben werden, den Sinn dieser Aenderung im physiologischen Ablauf in einer Aenderung der Toxinbildung suchen.

Diese kann natürlich bei der durch die Karzinomkrankheit sicherlich stark behinderten Zelltätigkeit in der Zeiteinheit vermindert sein. Bekannt ist ja besonders die Verzögerung in der Magenverdauung, die allem Anschein neben der mechanischen Hinderung auch auf eine geringere Bildung der Verdauungssäfte bezogen werden muss.

Daneben bedingt aber die maligne Geschwulst durch uns ursächlich völlig unbekannte Beeinflussung der blutbildenden Organe so viele Komplikationen in der Kenntnis der leukopoetischen Funktion, dass eine Diagnose so spezieller Veränderung allein aus dem Befund der Leukozytenzahl sicherlich auch dann nicht prinzipiell gefolgert werden darf, wenn einzelne Fälle infolge verminderter Schlackenbildung in diesem Sinne gedeutet werden können.

Ich glaube jedoch, dass die mitgeteilte Auffassung der physiologischen neutrophilen Leukozytose zum Zweck eines parenteralen Abbaues toxisch wirkender Reststoffe des Zellstoffwechsels in gewissem Sinne das Verständnis mancher mit ihr zusammenhängender Vorgänge erleichtern wird.

---

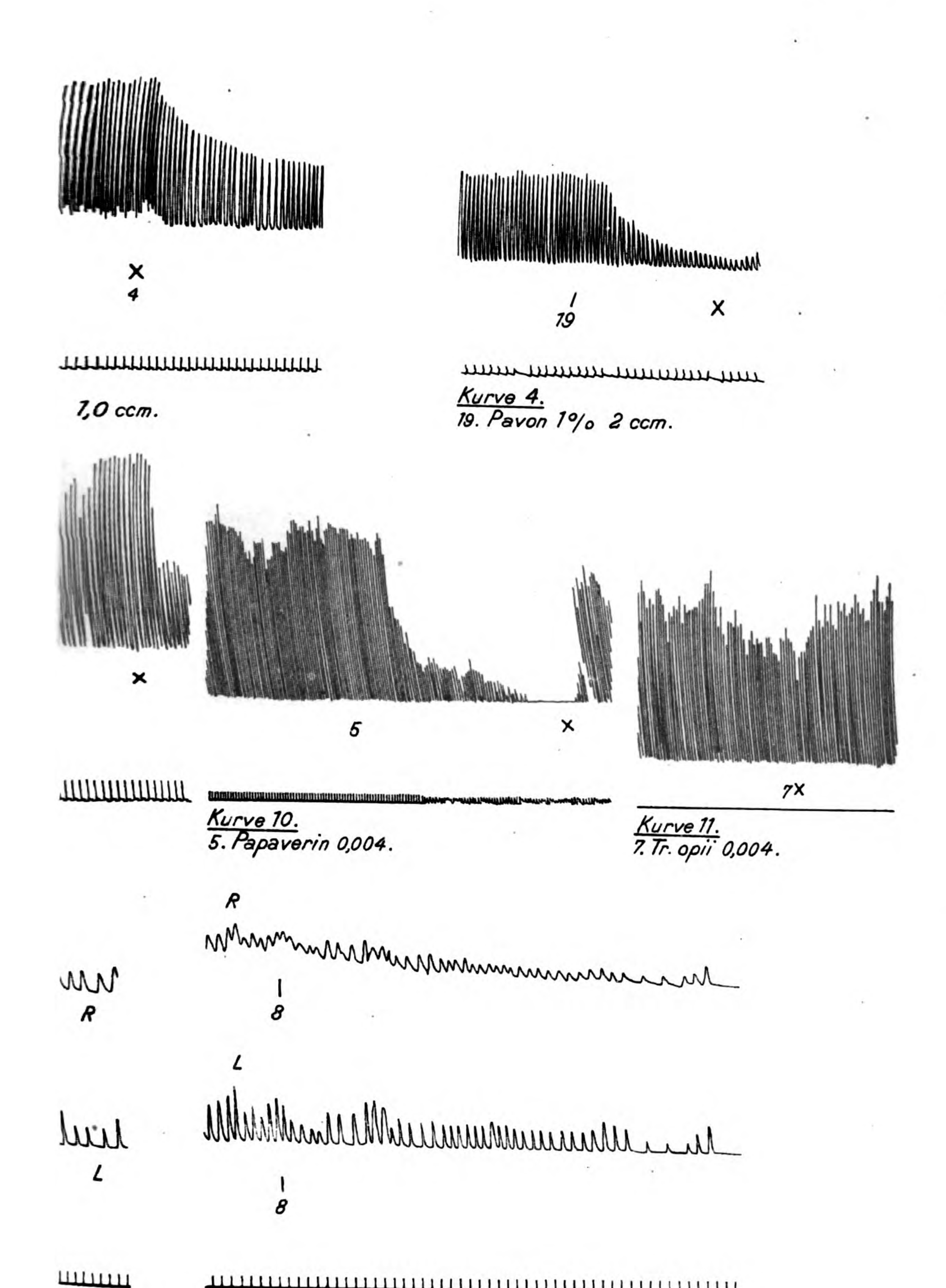
## Literaturverzeichnis.

1) Naegeli, Blutkrankheiten. Leipzig 1912. (Enthält die genauen Literaturangaben.) — 2) Weichard, Münchener med. Wochenschr. 1904, 1905, 1907, 1910; Wiener med. Wochenschr. 1916. — 3) E. Fr. Müller, Med. Klinik. Nr. 18. 1918. — 4) Uhlenhuth, Beih. z. Med. Klinik. H. 9. 1907.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

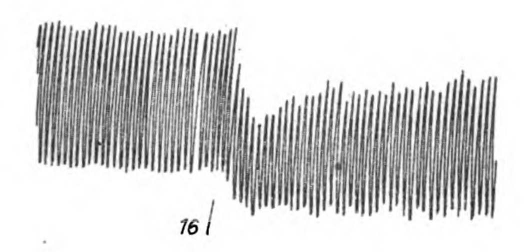




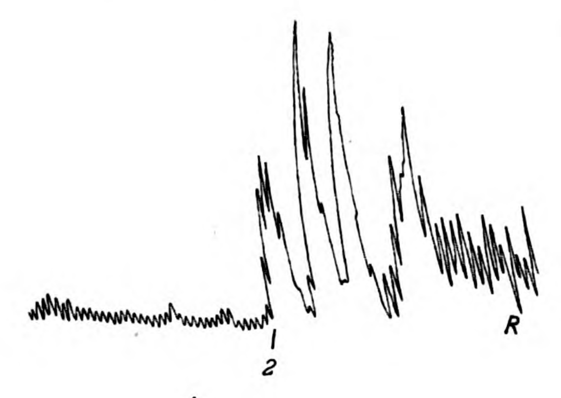



H. Laue, Lith. Inst. Berlin.



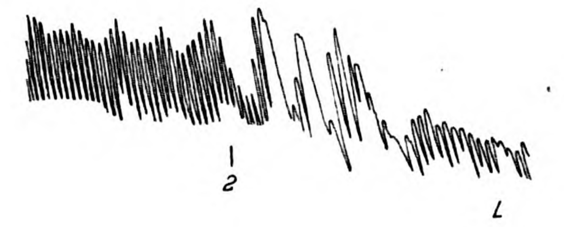



Kurve 22.
Pantopon 2% 1,0 ccm.





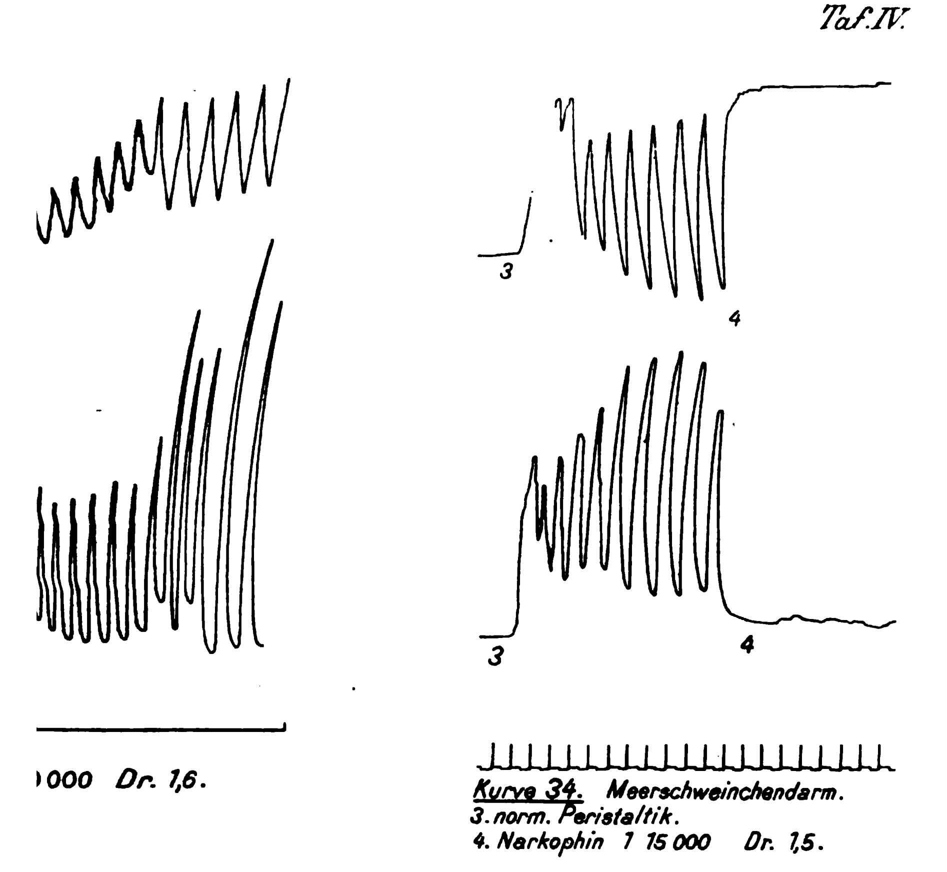

R




L

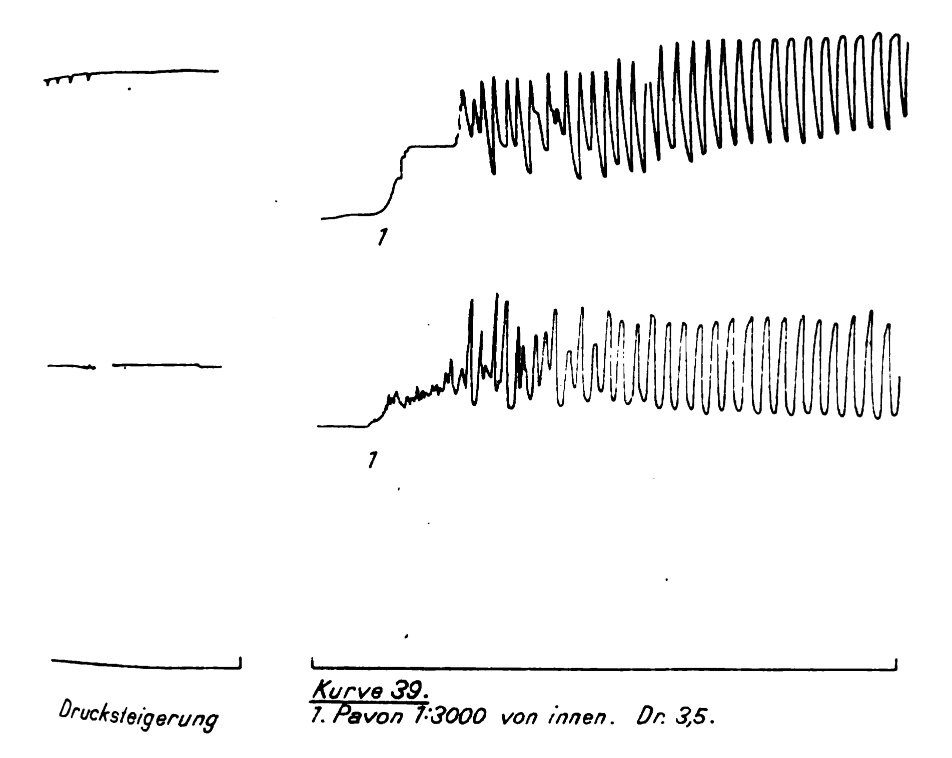
Kurve 29.
2. Pavon 1:7500 Dr. 3,8.

H. Laue, Lith. Inst. Berlin.




)000 Dr. 1,6.

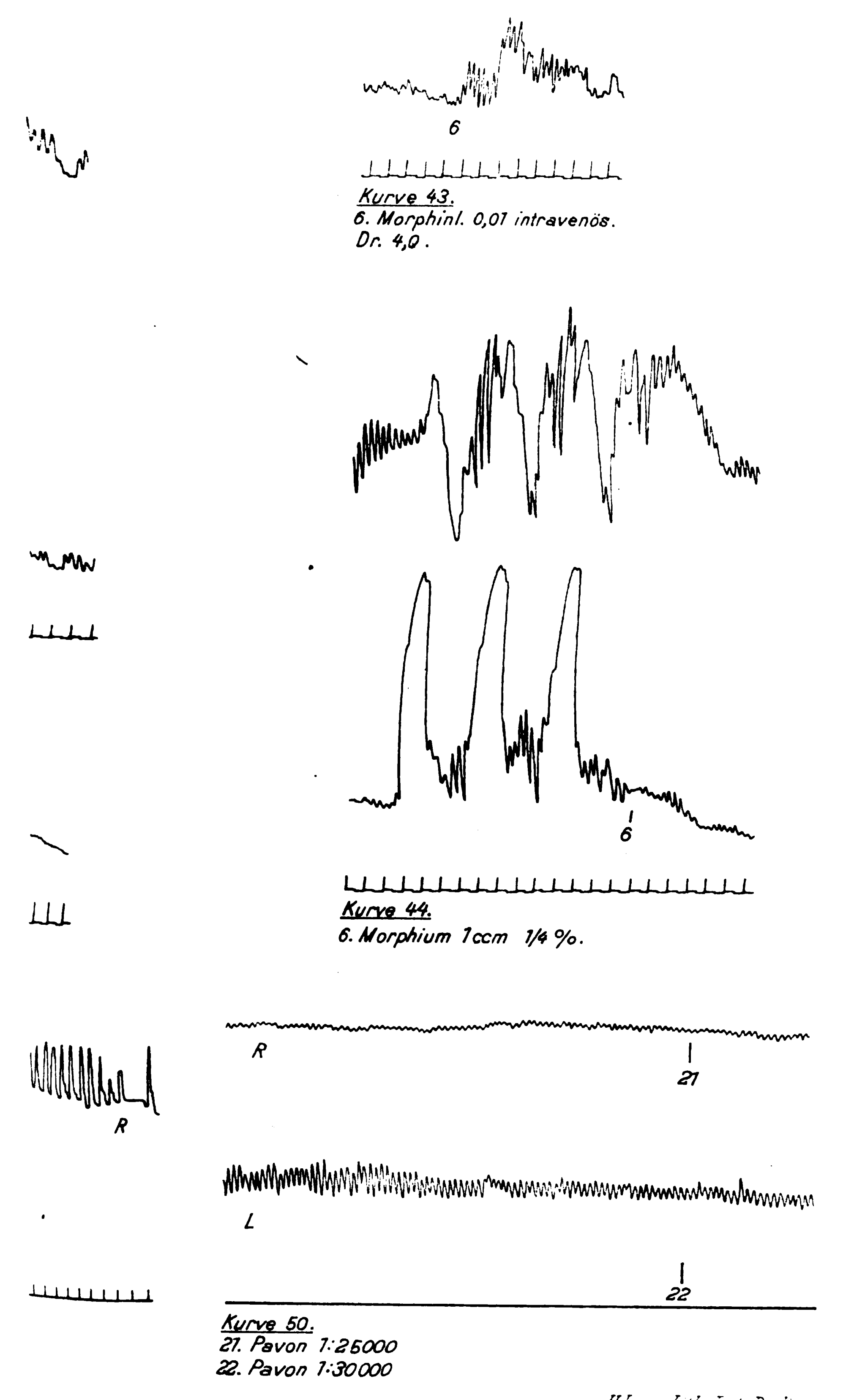
Kurve 34. Meerschweinchendarm.
3. norm. Peristaltik.
4. Narkophin 1 15 000 Dr. 1,5.




Drucksteigerung

Kurve 39.
1. Pavon 1:3000 von innen. Dr. 3,5.

H. Laue, Lith. Inst. Berlin.




Kurve 43.
6. Morphinl. 0,01 intravenös.
Dr. 4,0.

Kurve 44.
6. Morphium 1ccm 1/4 %.

Kurve 50.
21. Pavon 1:25000
22. Pavon 1:30000

H. Laue, Lith. Inst. Berlin.

ərlin

**Niere**

sowohl
· Rich-
esamt-
· allem
əhnung
eitsfall
seiner
mit ist
Sonde-
ırakter
forder-
ıügend
beraus
.n dia-
ermag.
›ei der
angio-
əhwer-
›n den
əin auf
‹heits-
ən nur
t dem
› ganz
ıd die
ıt eine
lieren-
›stisch

versität





XI.

Aus dem medizinisch-poliklinischen Institute der Universität Berlin
(Direktor: Geh.-Rat Prof. Goldscheider).

# Der hämorenale Index zur Bestimmung der Harnstofffunktion der kranken Niere und seine klinische Bewertung[1]).

Von

Priv.-Doz. Dr. **Hans Guggenheimer**,
Assistent.

(Mit 1 Kurve im Text.)

---

Die Klinik der Nierenentzündung ist in den letzten Jahren sowohl durch Vertiefung unserer Kenntnisse im einzelnen als auch in der Richtung einer nach einheitlichen Gesichtspunkten aufgebauten Gesamtdarstellung ganz wesentlich gefördert worden. Es ist heute vor allem durch die übersichtliche, vorwiegend klinischen Gesichtspunkten Rechnung tragende Einteilung Volhard's zweifellos erleichtert, einen Krankheitsfall einer bestimmten Krankheitsgruppe einzureihen und allein nach seiner Zugehörigkeit zu dieser schon im allgemeinen zu beurteilen. Damit ist schon mancherlei gewonnen, sofern nämlich eine solche klinische Sonderung gewisse erfahrungsgemäss festgelegte Rückschlüsse auf den Charakter des Krankheitsprozesses, seine Verlaufsart, die Prognose und Erfordernisse einer speziellen Behandlung zulässt. Doch bleiben noch genügend Fälle übrig, in denen sich Kliniker und Arzt vor praktisch überaus wichtige Fragen gestellt sehen, die eine sich auf mehr allgemein diagnostische Merkmale gründende Betrachtungsweise nicht zu lösen vermag. Es sei nur an die Schwierigkeiten erinnert, denen wir bisweilen bei der Abgrenzung der verschiedenen Stadien der Glomerulonephritis und angiosklerotischen Schrumpfniere begegnen. Ferner an die ganz besonders schwerwiegende Unterscheidung der Gruppen gutartiger Albuminurien von den prognostisch viel ungünstigeren Nephritiden. So liefert uns jede allein auf Grund klinischer Symptomatologie erfolgte Einreihung eines Krankheitsfalles in ein noch so brauchbares Einteilungsschema gewissermassen nur den äusseren Rahmen, die Form, die eigentlich jedesmal noch mit dem stets wechselnden Inhalt auszufüllen ist, wollen wir dem Einzelfalle ganz gerecht werden. Dazu soll und kann uns bis zu gewissem Grad die Funktionsprüfung der kranken Niere verhelfen. Meist gestattet erst eine ad hoc vorgenommene Feststellung von Art und Grad der gestörten Nierenfunktion das Krankheitsbild völlig zu übersehen, und damit prognostisch und therapeutisch bedeutsame Folgerungen zu ziehen.

---

1) Im Juni 1918 als Habilitationsschrift der mediz. Fakultät der Universität Berlin eingereicht.






Diese Anschauung, die schon die Tatsache in sich schliesst, dass die Funktionsprüfungen nicht etwa lediglich zur Beurteilung klinisch-wissenschaftlicher Probleme anzustellen sind, ihr Ergebnis vielmehr auch unser praktisches Handeln im Einzelfalle ganz grundlegend beeinflussen muss, fängt allmählich an, auch Allgemeingut der Aerzte zu werden. Es darf sich also auch bei den doppelseitigen diffusen hämatogenen Nephritiden — für die chirurgischen Nierenerkrankungen ist diese Erkenntnis schon früher durchgedrungen — die Funktionsprüfung nicht mehr auf die Anwendung verfeinerter und komplizierter Methoden beschränken, die das Reservat klinischer Forschungen bilden können. Die praktischen, aus dem Nachweis einer Funktionsstörung sich ergebenden Resultate sind viel zu bedeutungsvoll, als dass sie heute noch für das Gros der Fälle vernachlässigt werden dürften. Es sei hier nur an die im Laufe der Kriegsjahre beträchtlich angestiegene Zahl der Kranken mit Feldnephritis erinnert, deren weitere Verwendung und Abfindung der militärärztlichen Beurteilung obliegt.

Zwar soll nicht einer einseitigen Ueberschätzung und damit unausbleiblichen Diskreditierung der bisher zur Verfügung stehenden Nierenfunktionsproben das Wort geredet werden. Selbstverständlich kann uns die Funktionsprüfung, losgelöst von dem anamnestischen und übrigen klinischen Befund, allein nicht vorwärtsbringen. Ebensowenig bedarf es aber der Betonung, dass gerade die Funktionsprüfung für unsere Stellungnahme in manchen strittigen Fragen allen anderen Untersuchungsmethoden überlegen ist und somit eine äusserst wertvolle Ergänzung der klinischen Untersuchung bildet.

Wenn wir von Funktionsprüfung sprechen, so müssen wir uns darüber klar sein, dass damit nicht eine einzelne, allgemein gültige Methodik gemeint sein kann. Schon die Tatsache, dass es so zahlreiche verschiedenartige Verfahren für den Nachweis einer Ausscheidungsstörung körperfremder oder körpereigener Stoffe gibt, legt die Vermutung nahe, dass wir von einer befriedigenden Lösung dieser Frage noch weit entfernt sind. Da somit der einzelne Beobachter seinen Betrachtungen die Resultate der gerade von ihm ausgeführten, nicht mit einheitlicher Methode angestellten Untersuchungnn zugrunde legt, kann es nicht verwundern, dass auch die schliessliche Bewertung der funktionellen Ergebnisse noch wesentliche Abweichungen zeigt. Dies geht aus den Mitteilungen der Referenten einer im Vorjahr stattgefundenen Sitzung des wissenschaftlichen Senats bei der Kaiser Wilhelm-Akademie[1]) hervor, in der die Ausarbeitung von Richtlinien für die militärische Beurteilung Nierenkranker zur Sprache kam.

Vorwegzunehmen ist, dass uns eine auf eine generell durchzuführende Untersuchungsmethode aufgebaute Funktionsprüfung, wie man sie vor noch nicht zu langer Zeit nach den Forschungen Koranyi's in der Kryoskopie von Blut und Harn gefunden zu haben glaubte, schon deshalb nicht genügen kann, weil die Funktionsleistungen der Niere aus einzelnen wichtigen partiellen Funktionen zusammengesetzt und viel zu mannig-

1) Veröff. aus d. Geb. d. Mil.-Sanitätsw. H. 70. Berlin 1918, A. Hirschwald.

faltig sind, als dass uns etwa eine nur die molekulare Gesamtleistung der Nierentätigkeit berücksichtigende Untersuchungsmethode schon die gewünschten Aufschlüsse geben könnte. Hierin liegt auch begründet, dass der von Volhard als Ersatz dafür vorgeschlagene einfachere Konzentrationsversuch häufig im Stiche lassen muss, wenn es mit anderen, z. B. speziell die Stickstoffausscheidung kontrollierenden Methoden gelingt, bereits erhebliche Störungen aufzudecken. Doch soll nicht bestritten werden, dass gerade die leichte Ausführbarkeit des Konzentrations- und Wasserversuches erst die weitere Verbreitung der Funktionsprüfungen überhaupt ermöglicht und damit manche Kreise über ihre Bedeutung unterrichtet hat. Auch geben uns beide, wie ich mich selbst[1]) unter primitiveren Verhältnissen in Feldlazaretten überzeugen konnte, für eine vorläufige Orientierung gewisse, nicht zu unterschätzende Grundlagen.

Wie schon angedeutet, kommt häufig neben der stets prinzipiell wichtigen Bestimmung der maximalen Leistungsfähigkeit der Niere für Wasserausscheidung die Feststellung der Frage in Betracht, ob nicht eine dissoziierte Ausscheidungsstörung für die im Harnwasser gelösten festen Stoffe vorliegt. Hier interessieren in erster Linie Kochsalz- und Stickstoffausscheidung. Letztere vor allem, weil sie gewissermassen die lebenswichtige Funktion der Niere kat exochen darstellt, deren Prüfung ausserdem lange nicht so stark von extrarenalen Faktoren beeinflusst wird, wie die Kochsalzausscheidung. Basierend auf den Untersuchungen von Strauss[2]) und Widal[3]) sieht Volhard[4]) demnach mit Recht die Leistungsfähigkeit der Niere zur Stickstoffausscheidung mit als Kriterium an, ob eine Niereninsuffizienz vorliegt oder nicht.

Die Aufstellung einer genauen Stoffwechselbilanz im gewöhnlichen Stoffwechselversuch ist, wie schon von Noorden[5]) betont, wegen des häufig regellosen und bizarren Verhaltens der Stickstoffausscheidung ungeeignet, Störungen der Stickstofffunktion nachzuweisen. Hat sich doch auch herausgestellt, dass sich selbst bei erheblicher Retention Stickstoffeinfuhr und -ausfuhr unter Umständen mit der Zeit so einstellen kann, dass ein Stickstoffgleichgewicht vorzuliegen scheint. Will man eine derartige Versuchsanordnung wählen, so empfiehlt sich eine Belastungsprobe mit Harnstoffzulage, wie sie von v. Monakow[6]) nach dem Vorgang von Achard in grösserem Massstabe durchgeführt wurde. Wir verfügen hier über ein Verfahren, das uns gestattet, die Anpassungsfähigkeit der Stickstofffunktion der Niere an gesteigerte Arbeit einer exakten Prüfung zu unterziehen, wenn wir auch nicht mit Sicherheit bei den uns allein interessierenden Störungen der N-Ausscheidung etwaige Folgen einer intermediären Stoffwechselveränderung ausschalten können. Eine gewisse Unvollkommenheit beruht dabei darin, dass wir zwar die Tatsache einer

1) Berliner klin. Wochenschr. 1918. Nr. 9.
2) Strauss, Die chronischen Nierenentzündungen. Berlin 1902.
3) Widal et Javal, Compt. rend. de la soc. biol. T. 57.
4) Volhard u. Fahr, Die Bright'sche Nierenkrankheit. Berlin 1914, J. Springer.
5) v. Noorden, Pathologie des Stoffwechsels. Bd. I. Berlin 1906, A. Hirschwald.
6) v. Monakow, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 102.





Ausscheidungsstörung mit Sicherheit feststellen können, nicht so sehr aber die Möglichkeit besteht, hinreichend quantitative Unterschiede zu präzisieren. Ein viel grösseres Hindernis für die Weiterverbreitung ist aber die diffizile Art der ganzen Versuchsanordnung, die mit den zeitraubenden täglichen Stickstoffbestimmungen nicht nur einen grösseren Laboratoriumsapparat erfordert, sondern vor allem an die Disziplinierung des Kranken und des Wartepersonals wegen der genauen Zumessung einer möglichst eigens analysierten Nahrung grosse Anforderungen stellt, soll nicht das schliessliche Ergebnis durch mancherlei Fehler getrübt werden.

Ein Ersatz für diese langwierigen, in grossem Massstabe kaum durchführbaren Stoffwechseluntersuchungen sollte die Bestimmung des Reststickstoffes bzw. Harnstoffspiegels der Blutflüssigkeit bieten, die sich namentlich Strauss[1]), Widal[2]) und Hohlweg[3]) weiter auszubauen und für klinische Zwecke nutzbar zu machen bemüht haben. Eine Erhöhung des inkoagulablen Stickstoffes im Blut lässt auf Retention schliessen, womit ein Massstab für die gestörte Stickstoffelimination durch die Niere gewonnen ist. Die Beurteilung wäre recht einfach, wenn sich für den Reststickstoff- bzw. Harnstoffgehalt des Blutes ganz bestimmte Normen aufstellen liessen. Dies ist aber nicht der Fall, da dieser je nach dem Eiweissgehalt der Nahrung und dem Wassergehalt des Blutes beträchtlichen Schwankungen unterworfen sein kann. So können wir im allgemeinen den Harnstoffspiegel des Blutes erst bei höheren Zahlen (über 50 mg/pCt.) als erhöht und auf Niereninsuffizienz verdächtig betrachten, während die zwischen 30—50 mg liegenden Werte ebenso gut noch normal wie bei ungenügender Harnstoffausscheidung im Urin bereits pathologisch sein können. Gerade die in diese Zone fallenden Ausscheidungsstörungen, deren frühzeitiges Erkennen ganz besondere Bedeutung hat, werden uns also bei dieser Art der Funktionsprüfung entgehen. Ein Anstieg des Bluthanrstoffes bei geringeren Graden von Retention pflegt dabei, wie vielfach mit Sicherheit festgestellt werden konnte, nur ganz allmählich und unmerklich vor sich zu gehen, da der Harnstoff sich nicht allein im Blute anhäuft, sondern sich auf sämtliche Körpergewebe mit Ausnahme des Skelettsystems verteilt. Es finden sich sogar Anhaltspunkte dafür, dass sich im Beginn einer Retention die harnfähigen Stoffe der Stickstoffgruppe in den Geweben früher und konzentrierter ansammeln als im Blut. Damit liegen die Verhältnisse für ein frühzeitiges Erkennen einer Ausscheidungsstörung auf diesem Wege noch ungünstiger. Bei einem Körpergewicht von rund 50 kg (das Skelettgewicht abgerechnet) wäre selbst bei gleichmässiger Verteilung des Harnstoffes auf die verschiedenen Körpergewebe ein Anwachsen des Bluthanrstofftiters von 20 mg auf 50 mg/pCt., also bis zur oberen Grenze des Normalen, mit einer Retention von nur 1,5 g in 5 Liter Blut verbunden, während der ganze Körper bereits etwa 15 g retiniert hätte. Das gleiche gilt natürlich für die Beurteilung der Retention nach

1) l. c.
2) l. c.
3) Hohlweg, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 104.



dem Reststickstoffspiegel im Blut. Darin liegt also die Unzulänglichkeit einer Funktionsprüfung, die sich zur Entscheidung der Stickstoffausscheidung mit einer einfachen Blutbestimmung des Harnstoffes bzw. Reststickstoffes begnügt. Von verschiedenen Seiten konnte nachgewiesen werden, dass grössere Abweichungen vom normalen Blutspiegel die Annahme einer Retention stickstoffhaltiger Produkte zwar berechtigt erscheinen lassen, ein in den Grenzen des Normalen sich bewegender Wert aber keineswegs eine manchmal nicht unerhebliche Ausscheidungsstörung ausschliesst. Ein solcher Stand der Dinge liess wegen der Kompliziertheit einer exakten Stoffwechseluntersuchung mit Harnstoffbelastung einerseits und der öfter unbefriedigenden Untersuchung auf Retention stickstoffhaltiger Schlacken in der Blutflüssigkeit andererseits die Einführung dieser Methoden in grösserem Massstabe zur praktischen Feststellung einer Störung der Stickstoffausscheidung kranker Nieren in weniger fortgeschrittenen Stadien der Erkrankung noch nicht lohnend genug erscheinen.

Es war gewiss auch gerade das Versagen einfacher quantitativer Methoden zur Prüfung der Stickstoffausscheidung mit als Reaktion anzusehen, wenn sich Schlayer[1]) veranlasst sah, in seinen zahlreichen Arbeiten die qualitativen Ausscheidungsstörungen bei Nierenkranken in den Vordergrund zu rücken. Tierexperimentelle Untersuchungen geben die Grundlage für Schlayer's[2]) Funktionsprüfungen, in denen neben der Ausscheidung von körperfremden Stoffen namentlich die Ausscheidungsform von Wasser und Kochsalz verfolgt wurde. Ihre letzte Vervollkommnung erhielt diese Art, aus der veränderten Ausscheidungsform Einblicke in die Arbeitsweise der kranken Niere zu gewinnen, durch die Prüfung mittels der von Schlayer und Hedinger[3]) angegebenen Probemahlzeit. Es steht ausser Frage, dass wir der Initiative Schlayer's sehr viel neue Anregungen zu verdanken haben. Ich erwähne nur die nicht nur biologisch interessante, sondern praktisch bedeutsame Erscheinung der abnormen Reizbarkeit und Ermüdbarkeit nach Nierenbelastung, deren Nachweis seine Methode vermitteln kann. Derartige Abweichungen von der Norm können aber ebenso gut Begleiterscheinungen einer ernsteren Nierenschädigung wie harmlose Ueberbleibsel einer praktisch bereits behobenen Ausscheidungsstörung sein, lediglich leichte Reizsymptome, die viel günstiger zu beurteilen sind. Für einen Funktionsausfall selbst kann nur eine Hyposthenurie herangezogen werden, bei deren leichteren Graden es mitunter wieder schwer fällt, zwischen falscher und echter Hyposthenurie zu unterscheiden, je nachdem eine primäre Störung der Wasserausscheidung oder der Konzentrationsfähigkeit vorliegt. Bei der nicht seltenen Vieldeutigkeit derartiger Versuchsergebnisse drängt sich trotz ihres unzweifelhaften Wertes als ergänzende Funktionsprüfung aufs neue die prinzipielle Forderung auf, über eine hinreichende Methode zu verfügen, die ohne übermässige Kompliziertheit gestattet, Ausscheidungsstörungen des wich-

1) Schlayer, Neue klinische Anschauungen über Nephritis. Beih. 9 zur Med. Klinik. 1912.

2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 90, 98, 101, 102, 110.

3) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 114.



tigsten harnfähigen Stoffes, des Stickstoffes, nicht nur festzustellen, sondern auch einigermassen quantitativ abschätzen zu lassen.

Für die Kochsalzausscheidung ist die Erfüllung einer solchen Forderung von vornherein deshalb viel schwerer zu erfüllen, weil bekanntermassen Störungen der Kochsalzausscheidung sehr stark von extrarenalen Momenten abhängen. Auch verfügt der Körper, wie aus den Untersuchungen Ambard's hervorgeht, über einstweilen noch wenig durchsichtige Sicherheitsvorrichtungen, um je nach seinen Bedürfnissen bei ein und demselben Kochsalztiter im Blut das eine Mal das Kochsalz gut zu eliminieren, das andere Mal eine Abgabe durch die Nieren bedeutend einzuschränken. Die Annahme einer von Fall zu Fall im Blut veränderlichen Sekretion für diesen Stoff ist einstweilen nur eine Umschreibung der Tatsachen und lässt wegen ihres vorwiegend hypothetischen Charakters eine praktische Verfolgung dieser Frage noch nicht aussichtsreich erscheinen.

Anders liegen die Dinge für den zweiten, für die Beurteilung eines Funktionsausfalles auch bedeutend wichtigeren Harnbestandteil, für den Harnstoff. Der Harnstoff ist ein Endprodukt des Stoffwechsels und hat als solches im Organismus keine weitere Funktion mehr zu erfüllen. Mit dem Blut der Niere zugeführt, besteht bei normaler Anspruchsfähigkeit deren Aufgabe darin, sich seiner mit maximaler Kraft zu entledigen. Eine extrarenale Retention ohne gleichzeitige Ausscheidungsstörung der Niere kommt viel weniger in Frage als z. B. beim Kochsalz, das bei Wasseransammlung schon aus dem Grunde mitretiniert werden muss, weil eben Wasser nur in der Zusammensetzung einer physiologischen Kochsalzlösung im Organismus vorkommt. Es bestand deshalb auch die berechtigte Hoffnung, dass sich gesetzmässige Beziehungen zwischen Harnstoffgehalt des Blutes und Harnstoffausscheidung in der Zeiteinheit würden herausschälen lassen. Dies ist in mühsamen Untersuchungen Ambard[1]) und seinen Schülern gelungen. Es soll schon hier nicht unerwähnt bleiben, dass Ambard's Feststellungen bzw. ihrer Nutzanwendung in der Physiologie und Pathologie der Nierenkrankheiten eine Kritik nicht erspart geblieben ist. Dabei musste aber stets anerkannt werden, dass Ambard's scharfsinnige und experimentell gut gestützten Gesetze einen prinzipiell sehr wichtigen Schritt vorwärts bedeuten. Gerade die Prüfung der eine beginnende Niereninsuffizienz anzeigenden Störung der Stickstoffausscheidung mittels des Verfahrens der Feststellung des hämorenalen Index der Harnstoffausscheidung erscheint mir nach ausgedehnten Versuchsreihen wenigstens in Deutschland noch viel zu wenig Beachtung gefunden zu haben.

Zunächst eine gedrängte Darstellung der von Ambard gefundenen Gesetze der Harnstoffausscheidung, soweit deren Kenntnis für das Verständnis des Verfahrens von Bedeutung ist.

Ur (urée) = Harnstoff in Gramm pro Liter Blut. — C = Harnstoffkonzentration des Urins in Gramm pro Liter. — D (débit) = absolute in 24 Stunden im Urin ausgeschiedene Harnstoffmenge.

In Versuchsreihen mit wechselnder Eiweisszufuhr, in denen es gelang, eine Konstanz der Harnstoffkonzentration im Urin zu erzielen, ergab sich folgende Gesetzmässigkeit:

1) Ambard, Physiologie normale et pathologique des reins. Paris 1914, Gittler.






$$\text{I.}\quad \frac{Ur}{\sqrt{D}} = K \text{ (Konstante)}$$

die besagen will, dass sich für gleiche Harnstoffkonzentration im Urin (C) mit einem Ansteigen der Blutharnstoffe (Ur) von 1 auf 2 auf 3 die absolute in der Zeiteinheit ausgeschiedene Harnstoffmenge (D) von 1 auf 4 auf 9 erhöht. Da in Wirklichkeit die Harnstoffkonzentrationen stark variieren, war weiterhin festzustellen, welche Abhängigkeit zwischen den D-Werten und wechselnden Harnstoffkonzentrationen bestände.

Hier ergaben nun Untersuchungen, bei denen ein gleichbleibender Harnstoffgehalt des Blutes vorauszusetzen war, dass die absolute Harnstoffmenge zweier verschiedener Urine umgekehrt proportional waren den Quadratwurzeln ihrer Harnstoffkonzentrationen:

$$\text{II.}\quad \frac{D_1}{D_2} = \frac{\sqrt{C_2}}{\sqrt{C_1}}$$

Dem praktischen Bedürfnis, die einzelnen Untersuchungsresultate mit wechselnden Harnstoffkonzentrationen miteinander vergleichen zu können, entsprach Ambard, indem er als Vergleichswert willkürlich die an der oberen Grenze des Normalen liegende Harnstoffkonzentration von 25 pM. festsetzt ($C_{25}$), aus der jederzeit der entsprechende D-Wert ($D_{25}$) aus der Formel II berechnet werden kann. Diese Gleichung ergibt:

$$\text{III.}\quad \frac{Ur}{\sqrt{\frac{D\sqrt{C}}{5}}} = K$$

Es bedarf also nur der Analyse von Ur und C in einem bestimmten Zeitabschnitt, wie noch näher ausgeführt werden soll. Durch Multiplikation von C mit der auf 24 Stunden berechneten Urinmenge erhält man den Wert für D. Diese Zahlen sind dann in Formel III für die Berechnung des K-Wertes einzusetzen.

Bei zahlreichen normalen Individuen mit einer Körpergrösse von 1,60—1,75 m und Körpergewicht von 70 kg erhält Ambard Konstantenwerte der Harnstoffausscheidung, die nur innerhalb sehr enger Grenzen, zwischen 0,063—0,08 schwanken. Demnach sieht er als mittleren Konstantenwert 0,07 an. Geringe Gewichtsdifferenzen spielen keine Rolle. Für grössere Gewichtsunterschiede erwies sich noch die Einführung eines Korrektionsfaktors für das jeweilige Körpergewicht p, bezogen auf ein Normalgewicht von 70 kg, als notwendig, der schliesslich der gesamten Formel folgendes Aussehen verleiht:

$$\text{IV.}\quad \frac{Ur}{\sqrt{\frac{D \cdot 70 \cdot \sqrt{C}}{p \cdot 5}}} = K$$

Man braucht sich von dem etwas kompliziert aussehenden Formelbild nicht abschrecken zu lassen. Mit Hilfe einer Logarithmentafel ist bei einiger Uebung die Berechnung innerhalb weniger Minuten auszuführen. Von amerikanischen Autoren wurde bereits ein eigener Rechenschieber für die Ausrechnung der Formel konstruiert.

Die Ausführung einer Bestimmung des hämorenalen Index gestaltet sich in der Praxis folgendermassen. Ich schildere dabei gleich die Versuchsanordnung, die ich gewöhnlich getroffen habe.



Die Versuchsperson entleert z. B. pünktlich um 8 und $9^1/_2$ Uhr vollständig die Blase. Bei Frauen und unzuverlässigen Männern wurde stets katheterisiert. Bis zur zweiten Blasenentleerung musste die betreffende Person immer nüchtern bleiben. Will man ganz exakt verfahren, so geschieht die Blutentnahme in diesen Fällen um $8^3/_4$ Uhr. Abweichungen von diesem arithmetischen Mittel spielen aber, wie ich mich überzeugen konnte, keine Rolle. Im Blut und Urin wird der Harnstoff bestimmt.

In einem Versuchsbeispiel betrug z. B. die $1^1/_2$ stündige Urinmenge 128 ccm. Die Harnstoffkonzentration im Urin 6,4 pM., die Harnstoffmenge im Blut 0,428 pM.

Der D-Wert beträgt dann = 14,13. Diese Daten in die Formel IV übertragen, ergeben:

$$\frac{0,428}{\sqrt{7,98}} = 0,151.$$

Die Konstante ist also gegenüber der Normalen 0,07 erhöht und zwar um etwas mehr als das Doppelte.

Es handelt sich hier um einen Fall von chronischer Glomerulonephritis, bei dem sich der Harnstofftiter im Blut an der oberen Grenze des Normalen bewegte, die Berechnung des hämorenalen Index nach Ambard aber mit Sicherheit eine verschlechterte Ausscheidung anzeigte.

Können wir nun aus dem erhöhten Wert der Konstante, deren Verhältnis zur normalen Konstante noch nichts über den Grad des Funktionsausfalles besagt, auch die quantitative Schädigung der Harnstoffausscheidung einigermassen abschätzen? Ambard hat dafür einen Weg gezeigt, dessen Darlegung mir auf folgende Weise am verständlichsten zu sein scheint:

Wir können aus der obigen Formel ersehen, wie gross der Nenner $D_{25}$, d. i. die absolute Menge der Harnstoffausscheidung, für einen gleich hohen Harnstoffspiegel im Blut bei einem normalen Wert der Konstante von 0,07 sein müsste. Es ergibt sich dann die Formel:

$$\frac{0,428}{\sqrt{37,3}} = 0,07.$$

Durch Vergleich mit obigem Versuchsergebnis geht hervor, dass die Harnstoffausscheidung (Nenner der Formel) in dem betreffenden Fall rund $^1/_5$ der Menge beträgt, die gesunde Nieren bei einem gleich hohen Harnstoffgehalt des Blutes würden ausgeschieden haben.

Erst bei solcher Betrachtungsweise tritt die Bedeutung der Bestimmung des hämorenalen Index nach Ambard klar hervor. Der erhöhte Konstantenwert in diesem Fall besagt mit anderen Worten, dass zur Versuchszeit bei dem Patienten der funktionelle Wert der Harnstoffausscheidung des Nierenrestes auf etwa $^1/_5$ der von normalen Nieren zu leistenden Harnstoffelimination gesunken war.

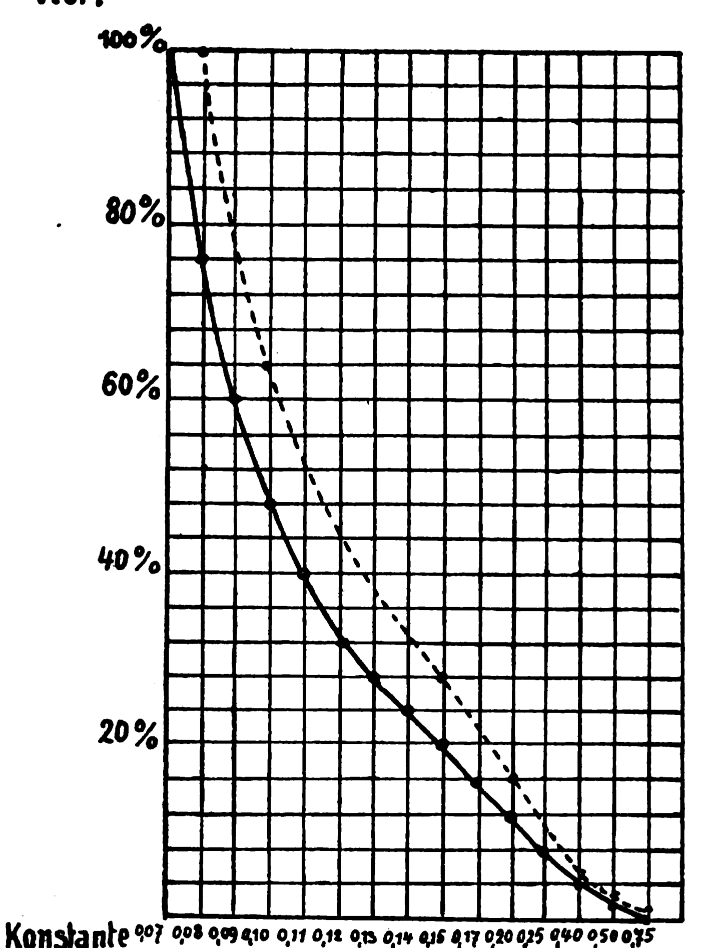
Zu dem gleichen Ergebnis kommen wir, wenn man nach Ambard's Vorschlag den funktionellen Wert der Harnstoffausscheidung nach folgender Formel berechnet:

$$\left(\frac{\text{Normale Konstante}}{\text{Pathologische Kontante}}\right)^2 = \text{Funktioneller Wert der Harnstoffausscheidung.}$$

So lässt sich also in einfacher Weise aus dem jeweils gefundenen Wert der Konstante wenigstens annähernd eine Abschätzung der vorliegenden Schädigung der Harnstofffunktion vornehmen. In ähnlicher

Weise hat übrigens auch Mc Lean[1]) einen Index der Harnstoffausscheidung aufgestellt.

Der besseren Uebersicht halber habe ich den funktionellen Wert der Harnstoffausscheidung, der sich für verschiedene Konstanten ergibt, kurvenmässig aufgezeichnet, indem eine normale Harnstoffausscheidung mit 100 pCt. nach Ambard bei einer Konstante von 0,007 angenommen wurde.




Auf der Abszisse sind die Werte der Konstante, auf der Ordinate die entsprechenden Zahlen der Harnstofffunktion angegeben.

Der funktionelle Wert des Nierenrestes ist demnach z. B. für eine Konstante von 0,100 = 49 pCt. = $^1/_2$, von 0,14 = 25 pCt. = $^1/_4$, von 0,16 = 19 pCt. = $^1/_5$, von 0,2 = 12 pCt. = $^1/_8$ usw.

Ich möchte von vornherein bemerken, dass wir damit nur approximative Werte gewonnen haben, die zunächst schon mit der Annahme eines anderen normalen Konstantenwertes variieren müssen. Mc Lean[2]) z. B.,

1) Mc Lean and Selling, Journ. of biol. chem. 1914. Vol. 19. — Mc Lean and Franklin, Journ. of exp. med. 1915. Vol. 22.

2) l. c.



der 0,08 als normale Konstante ansieht, wird Indexwerte erhalten, die ich durch die gestrichelte Linie der Kurve gekennzeichnet habe. Es kann also ohnedies, bevor eine Einigung über den Konstantenwert normaler Individuen erzielt ist, keine sichere Wertskala aufgestellt werden. Dazu kommt, dass nach Ambard Konstantenwerte bei einer Azotämie von 100 mg/pCt. und darüber nicht mehr so zuverlässig zu berechnen sind. Für die rein klinischen Zwecke der Diagnose einer Niereninsuffizienz würde das keine Rolle spielen, da wir bei so ausgesprochener Azotämie allein durch die einfache Bestimmung des Harnstofftiters im Blut eine Schädigung der Harnstoffunktion mit Sicherheit erkennen können. Der Fortschritt, den uns die Bestimmung des hämorenalen Index aber gebracht hat, wäre auch dann nicht hoch genug einzuschätzen, wenn die Ambard'sche Berechnung sich etwa bis zu einem Konstantenwert von 0,25, d. h. einem Funktionsausfall von über 90 pCt. quantitativ verwertbar erweisen würde. Wenn ich im folgenden gelegentlich den aus der Berechnung sich ergebenden Funktionswert mit anführe, so geschieht dies vor allem zur schnelleren Orientierung über die dem erhöhten Konstantenwert entsprechende Schädigung der Harnstofffunktion. Ich möchte aber nochmals betonen, dass aus den angeführten Gründen damit noch keine absolut gültige Skala festgelegt sein soll. Nur wird durch eine derartige Angabe des annähernden Funktionsausfalles der Harnstoffausscheidung die Bedeutung der Ambard'schen Formel unserem Verständnis viel sinnfälliger vor Augen geführt.

Aus den bisherigen Darlegungen geht hervor, dass die Ambard'sche Konstante bei normaler Nierentätigkeit unabhängig von der Ernährung sein muss, etwa von der Zufuhr mehr oder weniger reichlicher Eiweissmengen. Bei längere Zeit gesteigerter Eiweisszufuhr steigt bekanntlich auch der Harnstoffgehalt des Blutes beim Gesunden. Wenn sich damit bei Nierengesunden der Zähler der Ambard'schen Formel erhöht, so wächst in entsprechendem Masse, wie man sich jederzeit überzeugen kann, auch der Nenner, indem eine, dem erhöhten Blutspiegel entsprechend vermehrte Harnstoffausscheidung zustande kommt. Die Niere kommt erhöhten Anforderungen durch ihre normale Anpassungsfähigkeit mit vermehrter Ausscheidung eben so nach, dass der nach dem Ambard'schen Gesetz berechnete Quotient konstant bleibt. Allerdings empfiehlt es sich aus leicht ersichtlichen Gründen, derartige Vergleichsuntersuchungen nicht gerade auf dem Höhepunkt der Verdauung vorzunehmen.

Führt man an Stelle von Eiweiss grosse Harnstoffmengen zu, so kann man in den ersten Stunden auch beim Gesunden ein Ansteigen des Konstantenwertes beobachten [v. Monakow[1])]. Es spielen aber bei solcher Versuchsanordnung kompliziertere Verhältnisse eine Rolle, deren Deutung nicht ganz einfach ist. Ich werde noch darauf zurückkommen.

Im allgemeinen muss nach verschiedenen Nachprüfungen die Angabe Ambard's, dass bei Variation der Eiweisszufuhr innerhalb physiologischer Grenzen der Wert der Konstante unbeeinflusst bleibt, anerkannt werden. Erhebliche Schwankungen der Wasserbilanz können die Konstante nicht

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 122 und 123.

unberührt lassen, worauf ich ebenfalls noch näher eingehen werde. Können wir derartige Komplikationen, die eine exakte Beurteilung nicht zulassen, ausschliessen, so ist bei verschlechterter, d. h. erhöhter Konstante entweder eine Verringerung der Zahl der für die Harnstoffelimination verantwortlichen Nierenelemente bzw. eine Herabsetzung ihrer qualitativen Leistung anzunehmen. Ich unterscheide hier absichtlich nicht eine Glomerulus- und Tubulusfunktion, da sicherlich beide zusammen für eine normale Harnstoffausscheidung in Betracht kommen. Bei geringgradigen Störungen können diese beiden Systeme vikariierend für einander eintreten, so dass auf diese Weise die gesamte Tagesharnstoffausscheidung noch ausreichend bewerkstelligt wird. Die kurzfristigen Beobachtungen mit der Ambard-schen Versuchsanordnung setzen uns aber, wie noch zu zeigen sein wird, in die Lage, auch derartige kompensatorische Leistungen aufzudecken und das Vorhandensein einer relativen Verzögerung der Harnstoffausscheidung nachzuweisen.

Die oben abgeleiteten Beziehungen zwischen Harnstoffausscheidung, Harnstofftiter im Blut und Konstantenwert und die daraus für die Bewertung der Harnstofffunktion der Niere gezogenen Schlussfolgerungen können immerhin leicht den Eindruck erwecken, dass hier theoretischen Deduktionen ein ziemlich weiter Spielraum gelassen sei. Es war deshalb für die Begründung der Ambard'schen Anschauungen äusserst wertvoll, dass es Weill gelang, im Tierexperiment Bedingungen zu schaffen, die in geradezu überraschender Weise die nach Ambard'schen Gesetzen vorauszusagenden Veränderungen realisieren liessen.

Bei einem gesunden Hund betrug die Konstante 0,0336 (entsprechend 0,070 beim Menschen). Einige Tage nach Entfernung einer Niere, in einer Zeit, in der nach Bestimmung der maximalen Harnstoffkonzentration im Urin angenommen werden konnte, dass sich die zurückgebliebene Niere von den unmittelbaren Folgen der Operation erholt hatte, wurde wieder die Konstante bestimmt. Sie betrug 0,0474. Darf man annehmen, dass vorher beide Nieren gleichmässig an der Harnstoffsekretion beteiligt waren, also nach Entfernung der einen Niere zunächst ein Defizit von 50 pCt. vorhanden war, so musste rechnerisch die Konstante bei einer Funktionsleistung nur einer Niere 0,048 betragen. Es besteht demnach eine völlige Uebereinstimmung des rechnerischen mit dem experimentell gefundenen Wert. Im Laufe der nächsten Wochen näherte sich die Konstante allmählich immer mehr dem ursprünglichen Normalwert und betrug nach beinahe zwei Monaten 0,0351. Die daraus rechnerisch sich ergebende Annahme, dass mittlerweile eine kompensatorische Hypertrophie der zurückgebliebenen Niere auf fast das Doppelte des einfachen Nierengewichtes eingetreten sein musste, wurde durch die Obduktion bestätigt. Das Gewicht der ersten Niere hatte 47 g betragen, die zurückgebliebene Niere hatte bei der Obduktion ein Gewicht von 85,2 g. Die mit folgender Gleichung ausgeführte Berechnung $\left(\frac{0,0336}{0,0351}\right)^2 \cdot 94$ hatte ein Gewicht von 86,13 voraussagen lassen.

Würde sich beim Menschen diese Versuchsanordnung in gleicher Weise realisieren lassen, so wäre in einem solchen Fall bei intakter einer Niere rechnerisch zunächst eine Konstante von 0,099, rund 0,10, zu erwarten. Ich versuchte bei Patienten, denen bei einseitiger Nierenerkrankung die kranke Niere entfernt werden musste, die Gültigkeit dieses Gesetzes nachzuprüfen. Es ergaben sich dabei aber grosse Schwierigkeiten, einen geeigneten Fall zu finden, da manchmal kaum eine Schädigung der zweiten Niere völlig ausgeschlossen werden kann, vor allem aber deshalb, weil sich schon während des längeren Bestehens eines fast völligen Funktionsausfalles der

kranken Niere, wie z. B. in einem Fall von hochgradiger einseitiger Hydropyonephrose, eine kompensatorische Hypertrophie der anderen Niere mit der Zeit auszubilden pflegt. Man müsste also mittels Ureterenkatheterismus die Konstante für jede Niere getrennt bestimmen. Solche Untersuchungen sind von französischen Autoren ausgeführt worden und führten zu analogen Ergebnissen wie das Tierexperiment.

Heffter und Siebeck[1]) haben ausgedehnte Untersuchungen vorgenommen, in denen sie aus dem Konzentrationsverhältnis eines Stoffes, z. B. des Stickstoffes im Urin zum Stickstoff im Blut, in einer bestimmten Zeitperiode ein Mass der Leistungsfähigkeit der Nieren ableiten wollten.

Ich halte eine derartige Prüfung nur für aussichtsvoll, wenn man die maximale Konzentrationsfähigkeit bei Zufuhr möglichst eiweissreicher Kost und gewisser Flüssigkeitsbeschränkung bestimmt, was sich aber bei vielen Nierenkranken schon aus therapeutischen Gründen verbietet. Im übrigen kann auch bei einigermassen geregelter Kost, wie man sich jederzeit beim Konzentrationsversuch Volhard's überzeugen kann, die Quantität der Wasserausscheidung und damit die Harnstoffkonzentration im Urin so differieren, dass allein dadurch ein einheitlich vergleichbarer Wert nicht zustande kommen kann. Ich stimme daher auch nach vielen eigenen Erfahrungen Monakow zu, wenn er gegenüber der nur einen Teil der Nierentätigkeit berücksichtigenden Leistung zur Herstellung einer möglichst hohen Konzentrationsdifferenz zwischen Blut und Urin die Bestimmung der in der Zeiteinheit ausgeschiedenen absoluten Menge eines Stoffes für wissenswerter hält.

Ich hielt es für angebracht, die Grundlage der Ambard'schen Lehre etwas ausführlicher darzustellen, weil man ohne vertiefte Kenntnis der von der Ambard'schen Schule bereits geleisteten experimentellen Arbeit leicht geneigt sein könnte, die neuartigen und wegen der Formelbilder vielleicht auch kompliziert anmutenden Berechnungen nur mit grosser Skepsis aufzunehmen. Es lässt sich auch nicht bestreiten, dass die Ambard'sche Formel noch keine ideale Lösung der Berechnung des hämorenalen Index ist. Sie kann es aber, wenn man den komplexen Vorgang der Nierentätigkeit und seine Abhängigkeit auch von extrarenalen Einflüssen ins Auge fasst, in höherem Masse gar nicht sein, weil uns eine Einsicht und Kontrolle einzelner Faktoren verschlossen ist und wohl auch bleiben wird, deren Variieren event. den Formelwert beeinflussen könnte.

In seiner inhaltsreichen letzten Arbeit hat v. Monakow[2]) diese Verhältnisse kritisch beleuchtet und folgendermassen präzisiert:

In der Ambard'schen Formel werden zwei inkommensurable Grössen zueinander in Beziehung gebracht. Das Verhältnis von Gramm zu Volumen im Blut (der Zähler) zum Verhältnis von Gramm zur Zeiteinheit im Urin (der Nenner), zwei Grössen, deren verschiedene Zusammensetzung eigentlich im strengen Sinne keinen Vergleich zulässt. Eine exaktere Basis wäre gewonnen, könnte die absolute Menge des in der Zeiteinheit die Niere passierenden Harnstoffes mit der absoluten Menge des in der

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 114.
2) l. c.

gleichen Zeit ausgeschiedenen Harnstoffes verglichen werden. Dafür fehlt uns aber die Grundlage, da sowohl die jeweilige Durchströmungsgeschwindigkeit wie das Fassungsvermögen der Nierengefässe einer experimentellen Prüfung nicht zugänglich sind.

Die prinzipielle Berechtigung der von v. Monakow vorgebrachten Bedenken muss zugegeben werden. Ist ein Nierenleiden, wie namentlich bei Angiosklerose, nicht selten mit Herzinsuffizienz kombiniert, so wird sicherlich wenigstens bei erheblicherer kardialer Stauung infolge der mangelhaften Durchlutung der Niere die Harnstoffelimination Not leiden können, weil eben das Harnstoffangebot in der Niere wegen der Zirkulationsverlangsamung bedeutend kleiner sein kann als beim Normalen mit gleich hohem Harnstoffspiegel im Blut. Ein gewisser Sicherheitsfaktor in der Ambard'schen Formel ist übrigens die weitgehende Berücksichtigung der jeweiligen Harnstoffkonzentration, doch hat schliesslich auch die maximale Konzentrationsfähigkeit der Niere für Harnstoff eine Grenze, die eine Kompensation bei ungenügender Durchblutung und damit unzulänglicher Wasserausscheidung nicht mehr zulässt. Umgekehrt wird wahrscheinlich bei erheblich erhöhter Durchblutungsgeschwindigkeit, andererseits bei Hydrämie die Ambard'sche Konstante einen relativ zu niedrigen Wert anzeigen können, wobei allerdings ebenfalls die herabgesetzte Harnstoffkonzentration des Urins in gewissem Sinne den Konstantenwert beeinflussen wird. Dies alles sind aber extreme Verhältnisse, die auch der Beachtung nicht zu entgehen pflegen. Ob die normalen Schwankungen der Nierenzirkulation wirklich ein solches Mass erreichen, dass allein aus diesem Grunde die Ambard'sche Konstante wenigstens für die praktische Beurteilung an Wert verlieren müsste, scheint mir bei der prinzipiellen Bedeutung des von Ambard inaugurierten neuen Verfahrens einer dringenden weiteren Nachprüfung zu bedürfen. Einstweilen möchte ich vom theoretischen Standpunkt aus sowie nach meinen Erfahrungen bei sehr zahlreichen Untersuchungen die von v. Monakow vorgebrachte Kritik als zu weitgehend ansehen.

Gewiss ist eine ausreichende Durchblutung der Niere eine Voraussetzung für eine normale Harnstoffausscheidung, der Zirkulationsfaktor, darf aber in seiner Bedeutung nicht überschätzt werden. So wiesen Gottlieb und Magnus[1]) darauf hin, dass eine weitgehende Unabhängigkeit zwischen Salzdiurese und Nierenzirkulation, letztere am Onkometer gemessen vorliegen kann. Selbst wenn man nicht so weit gehen will, die Steigerung der Durchblutungsgeschwindigkeit bei der Diurese lediglich als sekundäre Folge der gesteigerten Nierentätigkeit zu betrachten — entsprechend dem Verhalten bei Reizung der die Speicheldrüsen innervierenden Nerven —, darf die echt sekretorische, mehr von der Blutzusammensetzung als vom Zirkulationsfaktor abhängige Fähigkeit der Niere zur Harnstoffelimination nicht zu niedrig veranschlagt werden. Können wir doch einstweilen die Sekretionsleistung der Niere nach physikalischen Gesetzen allein noch nicht erklären. Zweifellos vermag die gesunde Niere in weitgehendem Masse vorübergehende Veränderungen

1) Arch. f. experim. Pathol. u. Pharm. Bd. 45.



der Blutzirkulation durch gesteigerte Sekretionstätigkeit wieder wett zu machen. Darin muss ein Teil der Anpassungsfähigkeit wenigstens der normal sezernierenden Nierenelemente gesehen werden. Auch wenn unter pathologischen Verhältnissen, z. B. bei angiosklerotischer Schrumpfniere, nach v. Monakow nur die dabei vorliegende Verkleinerung des Gesamtvolumens der Nierengefässe eine verschlechterte Harnstoffausscheidung und entsprechend erhöhte Konstante zur Folge hätte, selbst dann bliebe noch die praktische Bedeutung der Feststellung der gestörten Harnstofffunktion die gleiche.

Andererseits werden aber auch die Vertreter der Annahme, dass die Harnstoffsekretion vorwiegend den Tubuli zufalle, nicht bestreiten können, dass von einem gewissen Grad der Glomerulusschädigung ab auch die Tubulusfunktion in Mitleidenschaft gezogen werden muss, denn wir können heute, wie auch Volhard's[1]) letzte klare Darstellung dieses Gegenstandes ergibt, nicht mehr übersehen, dass schliesslich die Sekretionsfähigkeit der verschiedenen Nierensysteme eine funktionelle Einheit bildet, wobei jedwede Schädigung eine gegenseitige Beeinflussung im ungünstigsten wie im kompensatorischen Sinn hervorzurufen vermag.

Im Falle einer kardialen Stauung muss übrigens noch erwogen werden, ob bei dem von Barcroft und Brodie[2]) erwiesenen ausserordentlich hohen Gaswechsel der Niere, der den des Muskels und selbst des Herzens noch übertrifft, die mit der Herabsetzung der Durchblutungsgeschwindigkeit auf die Dauer verbundene mangelhafte Sauerstoffzufuhr nicht mindestens ebenso sehr für die verschlechterte sekretorische Leistung verantwortlich zu machen ist, wie das zirkulatorische Moment allein in dem Sinne eines geringeren Harnstoffangebotes.

Die von v. Monakow angestellten Harnstoffversuche, aus denen hervorgeht, dass zwei Stunden nach der Verabreichung von 20 g Harnstoff per os der Konstantenwert nicht der normale bleibt, sondern sich verschlechtert, liegen für die Deutung, wie er selbst zugeben muss, recht kompliziert. Es erscheint mir nicht ausgeschlossen, dass eine so plötzliche Ueberschwemmung des Blutes und der Gewebe (der Niere also in doppelter Weise) mit höheren Harnstoffmengen wenigstens vorübergehend in der Zeit des Höhepunktes der Elimination eine gewisse funktionelle Schädigung auch der normal sezernierenden Nierenzellen herbeizuführen vermag, die sich erst nach einiger Zeit wieder auszugleichen pflegt. Für die kranke Niere ist ja nach Untersuchungen von Doll und Siebeck[3]) die träge Einstellung der Stickstoffausscheidung bei plötzlich veränderten Anforderungen recht augenfällig gezeigt worden. Auch das von Schlayer[4]) erwiesene Phänomen der Ermüdbarkeit gehört hierher.

Wie dem auch sei, die Verwertbarkeit der Ambard'schen Konstante für die Klinik der Nierenkrankheiten erscheint mir durch die bisherigen experimentellen Nachprüfungen und die mehr oder minder berechtigt hervorgebrachten theoretischen Einwände keineswegs in Frage gestellt.

1) Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. Berlin 1914, J. Springer.
2) Journ. of physiol. 1915. Vol. 33.
3) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 116.
4) l. c.

Es schien mir vielmehr zunächst wünschenswert, an einem umfassenden klinischen Material die Bestimmung des hämorenalen Index der Harnstoffausscheidung vorzunehmen und zu prüfen, wie weit diese Untersuchungen bei Ausschaltung der auch nach theoretischen Voraussetzungen ungeeigneten Fälle (z. B. von gleichzeitiger kardialer Stauung) eine Bewertung der Störung der Harnstofffunktion ermöglichen.

Die Zahl der von mir untersuchten Patienten beläuft sich bereits auf 250 mit fast 400 Einzeluntersuchungen an den betreffenden Individuen zu verschiedenen Zeiten ihrer Erkrankung. Ich möchte schon so viel vorwegnehmen, dass die Bestimmung der Ambard'schen Konstante — natürlich die notwendige Kritik in der Beurteilung vorausgesetzt, die wir schliesslich bei keiner biologischen Methode entbehren können — uns äusserst wertvolle Aufschlüsse für die Klinik der Nierenkrankheiten zu bieten vermag.

Zur Methodik will ich nur bemerken, dass heute die Harnstoffbestimmung mittels des von Marshall[1]) ausgearbeiteten Ureaseverfahrens die Methode der Wahl ist. Ich möchte die von van Slyke, Zacharias und Cullen[2]) vorgeschlagene Versuchsanordnung empfehlen. Neben der Fermentdarstellung mittels Azetonfällung wurde auch die von Jacoby und Umeda[2]) geübte Herstellung des Trockenferments als gleich wirksam befunden. Der Harnstoff wurde stets im Gesamtblut bestimmt, das durch einige Tropfen 20proz. Kaliumoxalatlösung am Gerinnen verhindert wird. Für klinische Fragestellungen reicht aber, wie ich mich durch Kontrolluntersuchungen überzeugt habe, auch das von französischen Autoren angewendete Bromlaugeverfahren mittels des Ureometers von Ambard und Hallion vollkommen aus. Bei ständiger Kontrolle der von der Bromlaugelösung an genau bekannten Harnstofflösungen hervorgerufenen Gasentwicklung und Berücksichtigung eines bestimmten, sich jeweils daraus ergebenden Korrektionsfaktors kann man die Ungenauigkeiten, die sich sonst leicht aus der namentlich im Sommer schwer konstant zu haltenden Zusammensetzung der Bromlauge[3]) ergeben, erkennen. Der Ammoniakgehalt im Urin spielt als Fehlerquelle, wenn nicht extreme Verhältnisse, wie z. B. bei der Azidosis der Diabetiker, vorliegen, eine so geringe Rolle, dass man ihn meist vernachlässigen kann.

Alle meine Untersuchungen nahm ich, um einigermassen gleichmässige Bedingungen zu schaffen, an nüchternen Individuen vor, die während der Untersuchungszeit eine horizontale Lage einnahmen.

### 1. Die Ambard'sche Konstante bei klinisch Nierengesunden.

Die Untersuchungen Ambard's und vieler französischer Autoren ergaben für die Konstante des Normalen einen Durchschnittswert von 0,07. Ambard berechnet selbst diesen Mittelwert aus Schwankungen zwischen 0,063 und 0,08. Mc Lean und Franklin[4]) gelangen zu einem etwas höheren Wert von 0,080. Die amerikanischen Autoren beobachteten auch

---

1) Deutsche med. Wochenschr. 1914. Nr. 24. S. 1219.

2) Biochem. Zeitschr. Bd. 68.

3) Die empfehlenswerteste Zusammensetzung der Bromlauge, die im Eisschrank aufzubewahren ist, ist folgende: Man lässt 10 g Brom mittels Tropftrichters in 100 ccm 33proz. frisch zubereitete abgekühlte Natronlauge langsam einlaufen. Dazu fügt man noch 200 ccm destilliertes Wasser, das möglichst kohlensäurefrei sein muss, also am besten frisch destilliert benutzt wird. Eine häufige Einstellung mit einer bekannten Harnstofflösung ist, wie gesagt, dringend notwendig.

4) l. c.



etwas grössere Ausschläge, nach unten bis 0,050[1]), nach oben bis 0,098, betonen aber, dass die ganz überwiegende Mehrzahl der Fälle nur Differenzen zwischen 0,07 und 0,087 aufwiesen. Zu einem Mittelwert von 0,073 gelangt v. Monakow[2]). R. Bauer und v. Nyin[3]) erhalten höhere Konstantenwerte, die mit den obigen nicht vergleichbar sind, da sie mit einem anderen Verfahren der Harnstoffbestimmung gewonnen wurden. Man muss zugeben, dass die Schwankungen der Ambard'schen Zahl sich beim Normalen oder, wie man vorsichtiger sagen sollte, beim klinisch nicht nachweisbar Nierengeschädigten innerhalb recht enger Grenzen bewegen, also nicht mit Unrecht die Bezeichnung Konstante gewählt ist. Vor allem zeigt ein und dasselbe Individuum, an verschiedenen Tagen untersucht, bis auf innerhalb der Analysenfehler liegende kleine Differenzen dieselbe Ambard'sche Zahl (vergl. auch Tabelle 11 A).

Es ist somit eine Basis gegeben, von der wir aus pathologische Abweichungen beurteilen können. Immerhin wäre noch zu wünschen, dass in grösseren Untersuchungsreihen mit exakter Methodik die Fragestellung weiter verfolgt würde, von welchen Faktoren die, wenn auch nur geringgradigen Schwankungen um den ebenfalls noch nicht übereinstimmend fixierten Mittelwert hervorgerufen werden. Denn für die endgültige Aufstellung einer Skala zur Beurteilung des jeweiligen funktionellen Wertes der Harnstoffausscheidung, wie wir sie oben skizziert haben, kommen auch scheinbar kleinere Zahlenunterschiede bei der Festsetzung des normalen Standardwertes in Betracht. Z. B. ergibt ein Standardwert von 0,070 nach Ambard für eine Konstante von 0,100 schon eine Herabsetzung des funktionellen Wertes auf 49 pCt., bei einem Standardwert von 0,080 nach Mc Lean nur auf 65 pCt.

Nach meinen vorläufigen Erfahrungen über an 50 klinisch Nierengesunden vorgenommenen Untersuchungen glaube ich so viel bereits mit Sicherheit aussagen zu können, dass für eine Normierung früheres, mittleres und höheres Lebensalter getrennt Berücksichtigung finden sollte. Als Kontrollfälle für die Gruppe der auf angiosklerotischer Grundlage beruhenden Hypertonien untersuchte ich gerade eine relativ grössere Anzahl Individuen im mittleren Lebensalter zwischen 40 und 50 Jahren, die keine oder eine nur wenig erhebliche Blutdrucksteigerung zwischen 140 und 170 mm Hg bei normalem Urinbefund aufwiesen. Bei solchen älteren Personen erhielt ich etwas häufiger Konstantenwerte um 0,080, wobei wohl arteriosklerotische Veränderungen der Nierengefässe eine Rolle spielen. Es fehlten andererseits aber auch nicht Werte von 0,063 bei einer Blutdrucksteigerung bis 170 mm Hg, wie überhaupt in solchen Fällen, die man mit Recht oder Unrecht häufig in das Gebiet der Präsklerose zu verweisen pflegt, die Höhe des Blutdruckwertes keineswegs allein für den Wert der Ambard'schen Zahl von Belang zu sein braucht.

1) Bei vorwiegend aus Gemüsen bestehender Kriegskost mit sehr reichlicher Wasseraufnahme fand ich ebenfalls bisweilen eine abnorm niedrige Ambard'sche Zahl bis zu 0,045. Schon der aussergewöhnlich niedrige Harnstofftiter des Blutes bis zu 12 mg/pCt. lässt in solchen Fällen auf eine hydrämische Blutbeschaffenheit schliessen.

2) l. c.

3) Zeitschr. f. Urol. Bd. 9.



Auch für hochgradige Hypertonien von 180—200 mm Hg und darüber habe ich bisweilen eine Ambard'sche Zahl gefunden, die an der unteren Grenze des Normalen liegt. Darauf wird noch näher zurückzukommen sein, wenn ich in einer späteren Veröffentlichung über primäre Schrumpfnieren die nephrogenen von den idiopathischen Hypertonien auf Grund der Ambard'schen Konstante auseinander zu halten versuchen werde. Die ganze Fragestellung kann insofern Interesse beanspruchen, als vielleicht auf diese Weise durch fortlaufende Untersuchungen an der Hand des Ausfalles einer stets Vergleichswerte bietenden Funktionsprüfung die allmähliche Entwicklung einer angiosklerotischen Nierenveränderung klinisch verfolgt werden kann.

Ebensowenig wie wir wohl behaupten dürfen, eine Hypertonie etwa über 180 mm Hg spreche stets für Nierensklerose bzw. sei stets nephrogen bedingt, ebensowenig können wir von vornherein ausschliessen, dass sich in Fällen mit weniger erhöhten Blutdruckwerten oder mit solchen, die sich noch an der Grenze des Normalen bewegen, nicht bereits zur Angiosklerose gehörende Veränderungen der Nieren mit konsekutiver Beeinträchtigung der Harnstoffausscheidung vorliegen, die uns eine genaue Funktionsprüfung vielleicht aufzudecken vermag.

Das Vorkommen von leichten Albuminurien mag in solchen Fällen ihre Zugehörigkeit znr Nierensklerose nahelegen, wenn auch das Fehlen einer Eiweissausscheidung bei dem bekannten zeitweisen Wechsel dieses Symptoms selbst bei ausgesprochener Schrumpfniere, die ja lange Zeit ganz analbuminurisch verlaufen kann, im entgegengesetzten Sinne nicht zu verwerten ist. Zur Illustration möchte ich folgende Fälle anführen:

Frau **M. M.**, 50 Jahre alt, 4 schwere Entbindungen, seit 10 Jahren Klimakterium, von früherer Nierenentzündung nichts bekannt. Gichtische Beschwerden mit deutlichen Tophi an einzelnen Schleimbeuteln. Besserung nach Atophanbehandlung.

Tabelle 1.

| Datum | Blut-Harnstoff mg/pCt. | Urin-Harnstoff g/pCt. | Konstante | Eiweiss | Sediment | Blutdruck mm Hg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 8. 2. 18 | 18,0 | 0,43 | 0,083 | Sp. | einzelne hyal. Zyl. | 140/90 |
| 7. 6. 18 | 24,6 | 0,32 | 0,090 | 0 | 0 | 140/90 |

Wir dürfen hier wohl den geringgradig erhöhten Konstantenwert in Zusammenhang mit der leichten Blutdruckerhöhung und der bekannten Neigung der Gicht zur Arteriosklerose dahin deuten, dass eine beginnende Nierensklerose vorliegt. Diese Vermutung wird gestützt durch den bei der ersten Untersuchung leicht pathologischen Urinbefund, der, wie das häufiger vorkommt, bei der nachfolgenden Untersuchung wieder normal war. Erst jahrelanges Verfolgen einer grösseren Anzahl derartiger Fälle wird uns die gewünschten Aufschlüsse zu geben vermögen, wozu mir die Bestimmung des hämorenalen Index wesentlich beizutragen berufen erscheint.

Ein weiterer Fall bietet wegen der dem klinischen Beobachter sich immer wieder aufdrängenden Beziehungen zwischen Ausfall der innersekretorischen Funktion der Ovarien im Klimakterium und Ausbildung von Hypertonie und Nierensklerose Interesse.





Frau E. Sch., 39 Jahre alt. Vor 5 Jahren Totalexstirpation der Genitalien, dabei schwere Narkose. Danach starke Ausfallserscheinungen, die sich nur allmählich etwas verringerten. In letzterer Zeit Herzbeschwerden, keinerlei Herzinsuffizienz, leichte, aber deutliche Hypertrophie des linken Ventrikels ohne Dilatation, Blutdruck normal.

Tabelle 2.

| Datum | Blut-Harnstoff mg/pCt. | Urin-Harnstoff g/pCt. | Konstante | Eiweiss | Sediment | Blutdruck mm Hg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 13. 3. 18 | 33,0 | 0,29 | 0,098 | 0 | 0 | 130/90 |
| 1. 6. 18 | 25,8 | 0,27 | 0,109 | 0 | 0 | 125/90 |

Also bei zwei Untersuchungen Erhöhung der Ambard'schen Zahl ohne klinische Anhaltspunkte für eine Nierenerkrankung. Trotzdem besteht nach ähnlichen anderen Erfahrungen, die allerdings noch einer systematischen Nachprüfung bedürfen, der Verdacht, dass besonders das Climacterium praecox nicht selten eine Nierenschädigung nach sich zieht. In diesem Fall ist auch eine Narkoseschädigung nicht ausgeschlossen[1].

Ein anderer Fall, bei dem die Funktionsstörung der Harnstoffausscheidung mehr vorübergehender Natur war:

Frau R., 38 Jahre alt. Juli 1917 in süddeutscher Universitätsstadt intensive Röntgenbestrahlung der Ovarien bei chronischer Adnexerkrankung mit starker Menorrhagie in einer Sitzung. 5 Stunden waren beabsichtigt, nach 4 Stunden musste Behandlung wegen Ohnmacht der Patientin unterbrochen werden. Nach 2 Tagen wurde die fehlende Stunde nachgeholt. Die keineswegs neuropathisch veranlagte Patientin fühlte sich hierauf so krank, dass sie mehrere Wochen das Bett hüten musste. Nur allmähliche Erholung. Im ersten Halbjahr Wallungen, Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, geringe Urinmenge. Die Menses kamen zum ersten Mal wieder Mai 1918. Deutliche Hypertrophie des linken Ventrikels, keine Zeichen von Herzinsuffizienz, leichte Blutdruckerhöhung.

Tabelle 3.

| Datum | Blut-Harnstoff mg/pCt. | Urin-Harnstoff g/pCt. | Konstante | Eiweiss | Sediment | Blutdruck mm Hg |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. 2. 18 | 27,0 | 0,39 | 0,108 | — | — | 140/90 |
| 3. 5. 18 | 35,7 | 2,18 | 0,074 | — | — | 130/90 |
| 14. 6. 18 | 29,0 | 0,52 | 0,086 | — | — | 135/90 |

Nach der ersten Untersuchung im Februar 1917 wurde Schonungsdiät und Flüssigkeitsbeschränkung verordnet. Durch ein Missverständnis wurde letztere viel strenger als beabsichtigt eingehalten, indem nur täglich $^1/_2$ Liter Flüssigkeit neben den in der Nahrung enthaltenen Mengen konsumiert wurde. Daher die starke Harnstoffkonzentration bei der zweiten Untersuchung. Es wurden dann zwischen der zweiten und dritten Untersuchung wieder grössere Flüssigkeitsmengen zugeführt. Eine Herab-

1) Anmerk. bei der Korrektur: Nachuntersuchung nach $1^3/_4$ Jahren ergibt noch den gleichen funktionellen Defekt. Untersuchungsbefund vom 29. 3. 1920: Blutharnstoff 39,2 mg/pCt., Konstante 0,111, Eiweiss und Sediment negativ, Blutdruck 125 mm Hg.

setzung des zuerst erhöhten Konstantenwertes ist im Laufe der auf Nierenschonung gerichteten Behandlung unverkennbar[1]).

Ich möchte nach den Erfahrungen dieses Falles anregen, bei Verordnung so ausserordentlich hoher Röntgendosen zu erwägen, ob dabei nicht häufiger Nierenschädigungen auftreten können. Die Belastung der Nieren mit der Ausschwemmung der durch Gewebseinschmelzung auftretenden Stoffwechselschlacken muss ja eine enorme sein. Wenn ich derartige Fälle mit erhöhter Konstante ohne mit den gangbaren klinischen Hilfsmitteln nachweisbare Nierenerkrankungen anführe, so geschieht es einerseits deshalb, weil ich es für notwendig erachte, bei einem solchen Ergebnis stets den ätiologisch etwa möglichen Schädlichkeiten nachzugehen, bevor man durch den Hinweis auf derartige Vorkommnisse an dem Vorhandensein eines normalen Standardwertes überhaupt zu zweifeln Anlass nimmt. Andererseits ist jedesmal zu bedenken, dass mit höherem Alter die Wahrscheinlichkeit immer mehr zunimmt, dass im Einzelfalle eine anamnestisch unbekannte Nephritis einmal vorgelegen haben kann, die klinisch, aber nicht funktionell ausgeheilt ist. Ich werde im folgenden Kapitel derartige funktionelle Defektheilungen mehrfach anführen.

Selbstverständlich sind einstweilen solche, auch eine skeptische Beurteilung zulassende Deutungen nicht geeignet, bereits an dieser Stelle der Darstellung besondere Beweiskraft zu beanspruchen. Demgemäss muss ich auf die folgenden Abschnitte verweisen, wo es meine Aufgabe sein wird, an der Hand von sicheren Nierenschädigungen den für die klinische Durchdringung und prognostische Bewertung recht erheblichen Nutzen zu erörtern, der uns aus der Bestimmung des hämorenalen Index erwächst.

Abgesehen von den gut fundierten Tatsachen hielt ich es aber auch für angebracht, schon in diesem Zusammenhang auf die noch problematischen Fragen hinzuweisen, die bei planmässiger Durcharbeitung derartiger Untersuchungen noch erfolgreich in Angriff genommen werden können. Ich meine hier unsere noch recht unvollkommenen Kenntnisse über die Pathogenese speziell der Schrumpfniere, u. a. die Bedeutung der Störung endokriner Drüsen im Sinne einer Disposition zur Nierensklerose, die uns auch andere Beobachtungen schon heute nahelegen. Wir wären, wenn die Ambard'sche Formel wirklich das hält, was sie mir mit gutem Grund zu versprechen scheint, auf diese Weise in den Stand gesetzt, Einblicke in nicht unbeträchtliche Nierenschädigungen, wie z. B. in unserem Fall durch forcierte Strahlenbehandlung und den damit verbundenen autolytischen Gewebseinschmelzungen zu erlangen, die sonst unter der Schwelle der üblichen klinischen Beobachtung bleiben oder auch nur ganz vorübergehend mit klinischen Symptomen einhergehen, deren geringe Intensität allein für die Mutmassung einer ernsteren Funktionsschädigung noch keinen Anlass bietet.

1) **Anmerk. bei der Korrektur:** Neuerdings Funktionsprüfung am 14.4.1920, nachdem vor $1^1/_2$ Monaten an gleicher Stelle eine längere Nachbestrahlung wegen rezidivierender Menorrhagien vorgenommen war. Blutdruck jetzt 145 mm Hg., Eiweiss Spuren, Sediment 0, Blutharnstoff 36,0 mg/pCt., Konstante wieder erhöht auf 0,103, bei einer Harnstoffkonzentration von 1,26 g/pCt. in 76 ccm Urin einer $1^1/_2$ stündigen Versuchsperiode.

Von vornherein möchte ich aber, um Missverständnissen vorzubeugen, betonen, dass ein erhöhter Konstantenwert, der einem funktionellen Ausfall von 50 pCt. und selbst weit mehr entsprechen würde, in keiner Weise noch mit dem bisher üblichen Begriff einer (absoluten) Niereninsuffizienz im Volhard'schen Sinne vermengt werden darf. Die normale Niere verfügt, wie jedes unserer lebenswichtigen Organe, über ganz bedeutende Reservekräfte, so dass ein Ausfall mindestens bis zu $^1/_4$ des ursprünglichen Organs, wie mehrfach erwiesen, ohne Schwierigkeit, sei es durch regeneratorische Neubildung, sei es durch kompensatorisches Eintreten der erhaltenen Nierensysteme für die jeweils geschädigten Elemente, so weit wieder ausgeglichen werden kann, dass die lebensnotwendigen Leistungen zu erfüllen sind. Andererseits ist in solchen Fällen aber doch ein funktioneller Defekt vorhanden, der vielleicht auch einen Locus minoris resistentiae für weitere Schädlichkeiten schafft. Ich werde noch den nicht hoch genug einzuschätzenden Fortschritt näher beleuchten, der mit einer exakten Bestimmung des Vorstadiums einer Niereninsuffizienz verknüpft ist.

Bereits an dieser Stelle möchte ich auf die Rolle der kardialen Insuffizienz hinweisen, die als Komplikation bei manchen Nierenkrankheiten zeitweise vorkommt. Im Stadium kardialer Stauungen mit Hydrops verbietet sich aus leicht ersichtlichen Gründen von vornherein eine Anwendung der Bestimmung des hämorenalen Index wie überhaupt jede Nierenfunktionsprüfung, da ja hochgradige extrarenale Störungen die Ausscheidung in analoger Weise herabsetzen müssen wie renale. Wie sehr bei stark wechselnder Herztätigkeit ohne ausgesprochene klinische Herzinsuffizienz die Konstantenwerte schwanken können, möge folgendes Beispiel demonstrieren.

Soldat Pl., 32 Jahre alt. Seit mehreren Jahren Herzbeschwerden, zeitweise Kurzatmigkeit, keine Stauungen, mässige Dilatation beider Ventrikel mit ganz arrhythmischem Herzschlag. Elektrokardiographisch wurde von Dr. Schrumpf ein sehr buntes Bild von Extrasystolen des Vorhofs und Ventrikels nachgewiesen, die bisweilen noch durch Perioden von paroxysmaler Tachykardie unterbrochen waren. An verschiedenen Tagen ergab die Untersuchung folgende Resultate:

Tabelle 4.

| Datum | Blut-Harnstoff mg/pCt. | Urin-Harnstoff g/pCt. | Konstante |
|---|---|---|---|
| 2. 2. | 27 | 1,41 | 0,045 |
| 6. 2. | 28 | 0,52 | 0,102 |
| 25. 3. | 25 | 0,43 | 0,097 |

Während sonst die Konstante bei ein und derselben Person zu verschiedenen Zeiten fast genau die gleichen Werte aufweist, liegen hier offenbar an den einzelnen Untersuchungstagen ganz wesentlich verschiedene Zustände der Herzfunktion vor, die bei zeitweiser ungenügender Blutversorgung der Niere nicht ohne Einfluss auf die Nierenleistung blieben. Ich erinnere nochmals an den enormen Sauerstoffbedarf der Niere, wie er sich aus den Untersuchungen von Barcroft ergab.

Im allgemeinen ist bei einer Herzinsuffizienz die Konstante erhöht. Bei leidlich kompensiertem Herzfehler fand ich dagegen mehrfach einen auffallend niedrigen Konstantenwert, wie z. B. am ersten Untersuchungs-

tag obigen Falles. Dann ist regelmässig die Harnstoffkonzentration im Urin eine relativ hohe, und es dürfte die Erhöhung dieses Konzentrationsfaktors, der ja im Nenner der Ambard'schen Formel zum Ausdruck kommt, die Erniedrigung des ganzen Quotienten bedingen. So vermag also eine Verlangsamung des Blutstromes in der Niere, die eine gewisse Grenze nicht übersteigt, durch Produktion eines relativ höher konzentrierten Stauungsharns in manchen Fällen die Konstante sogar in günstigem Sinne zu beeinflussen.

Da nach diesen Beobachtungen die Verhältnisse im Einzelfalle gar nicht zu übersehen sind, sehen wir bei dekompensierter Herztätigkeit von jeder Bestimmung des hämorenalen Index ab. Bei nicht sicherem Ausschluss einer ungenügenden Herzleistung, wie z. B. in gewissen Stadien der Schrumpfniere, pflegen wir die Fehlerquelle einer kardialen Beeinflussung der Nierenfunktion dadurch zu vermindern, dass wir Massnahmen treffen, die kardiale Dekompensation zu beheben, und dann in einem späteren Zeitpunkt die Untersuchung wiederholen. Die Verordnung von Herzmitteln verschiebt zunächst bisweilen das Bild, allerdings in umgekehrtem Sinne, indem etwa eine zeitweise mit der Oedemausschwemmung verbundene Hydrämie vorübergehend den Harnstoffspiegel im Blut stärker herabsetzt, wodurch wieder die Ambard'sche Zahl relativ zu niedrig ausfällt. Man darf also die Nachuntersuchung auch nicht auf dem Höhepunkt der Wirkung von Digitalis- und Theobrominpräparaten vornehmen.

In diesem Zusammenhang kam es mir nur darauf an, auf alle diese, für die Beurteilung der Ambard'schen Konstante wichtigen Fehlerquellen aufmerksam gemacht zu haben, deren weiteres Studium nicht des Interesses entbehrt.

Es bleibt aber immer noch die grosse Mehrzahl der Nierenkranken, bei denen man solche nicht in der Nierenfunktion, sondern extrarenal begründete und ohne Kritik verwendete, zu fehlerhaften Resultaten führende Komplikationen ausschliessen kann, und wo die Bestimmung des hämorenalen Index ein äusserst wertvoller Gradmesser des Verhaltens der Harnstoffausscheidung ist.

### 2. Die Bedeutung der Ambard'schen Konstante für die Stadieneinteilung der Glomerulonephritis und die Differentialdiagnose gegenüber der Gruppe der gutartigen Albuminurien.

Meinen Ausführungen zu diesem Kapitel sind 85 Fälle von Glomerulonephritis in den verschiedenen Stadien der Krankheit mit 150 häufig fortlaufenden Einzeluntersuchungen zugrunde gelegt. Im Interesse einer anschaulicheren Darstellung möchte ich davon absehen, das ganze Material in Tabellenform wiederzugeben, da auf diese Weise ohne ausführliche Erläuterung der klinischen Symptomatologie der praktische Wert der Konstantenbestimmung nicht zu ersehen wäre. Ich ziehe es vielmehr vor, einzelne typische Fälle herauszugreifen, die in ihrer Art die Bedeutung der Ambard'schen Formel illustrieren. Kurz vorausschicken möchte ich, welche Fragestellungen vorwiegend in Betracht kommen.

Es ist nach den vorausgegangenen Erörterungen ohne weiteres einleuchtend, dass wir von einer Bestimmung des hämorenalen Index der Harnstoffausscheidung im akuten Stadium der Glomerulonephritis, wenn



dieselbe mit hochgradigem Hydrops einhergeht, keine genaue Aufklärung über den Grad der gestörten Harnstofffunktion erwarten können. Ebenso wie solche Fälle wegen extrarenaler Schädigung eine exakte Untersuchung der Wasserausscheidung nicht zulassen, kann in diesem Stadium aus den gleichen Gründen auch eine Bestimmung der Ausscheidung der im Wasser gelösten harnfähigen Stoffe nicht ausgeführt werden. Dazu addieren sich bisweilen bei akuter Glomerulonephritis weitere extrarenale Schädigungen, nämlich auf Herzinsuffizienz beruhende kardiale Stauungserscheinungen, deren klinische Symptome sich mit dem renal bedingten Hydrops vermischen.

Ich habe an anderer Stelle[1]) ausführlich das für die Beurteilung und Behandlung der Feldnephritiden wichtige Auftreten einer relativen Herzinsuffizienz auseinandergesetzt. Richtlinien für die Behandlung in den ersten Wochen der akuten Glomerulonephritis lassen sich auch ohne spezielle Funktionsprüfung aufstellen, so dass wir dieselbe in diesem Stadium auch am ehesten entbehren können.

Handelt es sich um eine Glomerulonephritis ohne Oedeme, so kann in selteneren Fällen die Unterscheidung einer diffusen von einer herdförmigen Glomerulonephritis unter Umständen Schwierigkeiten machen. Dies kommt besonders dann vor, wenn sich die in den ersten Tagen in der Mehrzahl der Fälle vorhandene Blutdrucksteigerung der ärztlichen Beobachtung entzieht oder aus irgendwelchen Gründen nicht deutlich zustande kommt. Dabei ist die Differentialdiagnose prognostisch und auch für die Behandlung, die bei diffuser Erkrankung, besonders was die Diätbeschränkung und längere Zeit notwendige Bettruhe anlangt, viel diffiziler durchgeführt werden muss, von grosser Wichtigkeit.

Ich beschreibe hier kurz einen Fall, bei dem Anamnese und klinischer Befund, besonders die fehlende Blutdrucksteigerung, mit dem Vorliegen einer herdförmigen Glomerulonephritis gut hätte vereinbart werden können. Der Harnstoffspiegel des Blutes bewegte sich innerhalb normaler Grenzen. Die erhöhte Ambard'sche Zahl bewies aber, dass es sich um einen diffusen Prozess handelte.

Frau M. Z., 26 Jahre alt. Vor 5 Wochen Fieber, Husten, Schluckbeschwerden. Nach einer Woche Bettruhe wieder aufgestanden. Hierauf Verschlimmerung der Halsentzündung. Nie Oedeme. Temp. 37,6. Links Mandel stark vergrössert, weist zahlreiche Eiterpfröpfe auf, leichte Bronchitis. Herz o. B. Blutdruck 85 mm Hg. Urin bräunlich. Eiweiss schwach positiv. Sediment zahlreiche rote Blutkörperchen und einzelne hyaline Zylinder. Blut-Harnstoff 34 mg/pCt., Urin-Harnstoff 0,81 g/pCt. Konstante **0,114**. (Funktioneller Wert der Harnstoffausscheidung = 36 pCt.)

Keine so ausschlaggebende Bedeutung werden wir der Bestimmung der Konstante im ausgeprägten Endstadium der Glomerulonephritis beimessen. Bei derartigen Fällen von sekundärer Schrumpfniere entscheidet meist schon allein das klinische Bild, ob eine Niereninsuffizienz vorliegt oder nicht. Die getrennt aufgefangenen Urinportionen zeigen bereits den hochgradigen Verlust der Variabilität der Nierenfunktion. Ein mehr oder weniger fixiertes Gewicht lässt annehmen, dass die normale Akkommodationsbreite fast ganz verloren gegangen ist. Hier beweist die regelmässige Erhöhung des Reststickstoffes bzw. Harnstoffes im Blut allein schon

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 86. H. 3 u. 4.

eine schwere Schädigung der Stickstofffunktion der kranken Niere. Nach Ambard kann bei diesen hochgradigen Azotämien über 1 g/pM. Harnstoff die jeweilig stark erhöhte Konstante quantitativ nicht mehr so exakt berechnet werden, wie bei Azotämien unter 1 g/pM. Man erhält dann ganz geringe funktionelle Werte, bei einer Konstante von über 0,35 unter 5 pCt.

Dagegen ist eine allein durch klinische Untersuchungen oft kaum zu beantwortende Frage, ob ein Fall noch einem Stadium ohne merkliche Niereninsuffizienz angehört oder bereits in das Stadium mit Niereninsuffizienz hinüberspielt. Ferner begegnen wir oft Schwierigkeiten, wenn wir bei bereits länger behandelten Fällen akuter, nicht ganz ausgeheilter Glomerulonephritis, die noch oft monatelang Albuminurie, Erythrurie und Zylindrurie aufweisen können, den Grad einer noch vorhandenen Nierenschädigung abwägen sollen. Hier kann nur die Funktionsprüfung entscheiden, ob es sich lediglich um eine nicht ganz ausgeheilte akute Nephritis mit Restalbuminurie, Resterythrurie handelt, oder ob ein prognostisch ganz anders zu beurteilender deutlicher Funktionsausfall vorliegt und damit der Fall zur Kategorie der chronischen Nephritis gehörig anzusehen ist. Natürlich existieren oft fliessende Uebergänge. Jedenfalls ist es aber im Einzelfall für die Beurteilung von eminenter Wichtigkeit, eine Funktionsstörung von Belang ausschliessen zu können. Auch Volhard[1]) hielte es für einen grossen Fortschritt, wenn wir den mehr oder weniger allmählichen Uebergang vom zweiten ins dritte Stadium der chronischen Glomerulonephritis einigermassen exakt verfolgen könnten.

Wasser- und Konzentrationsversuch geben uns ja schon gewisse Anhaltspunkte, die aber nur mit Vorbehalt bewertet werden können. Zu fordern wäre vor allem der einwandfreie Nachweis einer Störung der Stickstoffausscheidung, wie sie Volhard mit Recht dem Begriff der Niereninsuffizienz zugrunde legt. Und gerade in solchen Fällen, wo man im Zweifel sein kann, ob sich nicht etwa das Stadium der Glomerulonephritis ohne Niereninsuffizienz dem vorgeschritteneren Stadium mit Insuffizienz schon bedenklich genähert hat, lässt die bisher vorwiegend geübte Methode der Bestimmung des Reststickstoffes bzw. Blutharnstofftiters sehr häufig im Stich. Wir finden dann meist Zahlen, die zwischen 30 und 50 mg an der oberen Grenze des Normalen liegen, und somit ein definitives Urteil nicht zulassen. Wenn sich nun Strauss dahin ausspricht, dass uns in solchen Fällen eine fortlaufende Untersuchung des Reststickstoffspiegels im Blut schliesslich über die Verlaufsart aufklären wird, so ist dem entgegenzuhalten, dass wir aus therapeutischen Gründen und zur Prognosestellung gar nicht früh genug über einen schon bestehenden Funktionsausfall unterrichtet sein können.

Hier kann uns nun die Bestimmung des hämorenalen Index, der auch bei relativ niedrigem Harnstofftiter im Blut den Grad der Ausscheidungsstörung schon einschätzen lässt, eine viel präzisere Antwort geben. Ich bringe zunächst einen Fall von subakutem Verlauf einer chronischen Feldnephritis.

**Soldat M., 31 Jahre alt. Am 21. 6. 1916 wegen Verwundung ins Lazarett; erst nach einiger Zeit wurde auch eine Nephritis festgestellt, die offenbar lange vernach-**

1) l. c.

lässigt worden war. Nach einjährigem Bestehen der Nierenkrankheit keine Oedeme mehr, starke Herzhypertrophie und Hypertonie. Urinbefund siehe Tabelle 5. Pat. klagt zeitweise über Kopfschmerzen, deren Deutung, ob suburämischer Natur oder wie die Sensationen in der Herzgegend von der Hypertonie herrührend, offen bleiben musste. Die maximale Fähigkeit der Wasserausscheidung, beurteilt nach dem Ausfall des Wasserversuchs von 1350 ccm in 4 Stunden bei einer Verdünnungsfähigkeit bis 1000 spezifisches Gewicht und grösster Einzelportionen von 250 ccm, hatte wenig gelitten. Die Konzentrationsfähigkeit des spezifischen Gewichts 1027 war normal. Der Harnstofftiter des Blutes betrug 42 mg/pCt., war also noch innerhalb normaler Grenzen. Die Erhöhung der Konstante auf 0,156 ist dagegen schon recht beträchtlich und zeigt einen funktionellen Ausfall von über 80 pCt. an. 2 Monate später ergibt K.V. noch spez. Gewicht 1023. In der Folgezeit nahm die Ausscheidung doppeltlichtbrechender Substanzen weiter zu. Es entwickelte sich eine Retinitis alb. Weitere $1^1/_2$ Monate später war schon eine beträchtliche Azotämie vorhanden. Im ganzen 5 Monate nach der ersten Funktionsprüfung trat nach echt urämischem Stadium plötzlicher Herztod ein. Sektion ergab grosse weisse Nieren mit beginnender Schrumpfung.

Tabelle 5.

Fall M., chronische Glomerulonephritis, subakuter Verlauf, erkrankt Juni 1916.

| Datum | Bluthamstoff (mg/pCt.) | Urinmenge berechnet auf 24 Std. | Urinharnstoff (g/pCt.) | Ambard'sche Zahl | Funktioneller Wert (pCt.) | Blutdruck (mm Hg) | Eiweiss (pM.) | Sediment | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | rote | weisse | granulierte Zylinder | |
| 20. 5. 17 | 42 | 2050 | 0,69 | 0,156 | 18 | 185/100 | 4 | + | + | ++ | W.V. 1365. K.V. sp.Gew. bis 1027. |
| 14. 8. | 44 | 1290 | 1,16 | 0,17 | 16 | 200/120 | 2 | — | — | Lipoide + | K.V. sp. Gew. bis 1023. |
| 2. 10. | 115 | 1340 | 0,56 | 0,52 | 2,4 | 200/120 | $4^1/_2$ | — | — | Lipoide ++ | Retinitis alb. Suburämisch. |
| Wiederholt nach 2 Std. | 115 | 1270 | 0,55 | 0,58 | 1,5 | — | — | — | — | — | — |
| 15. 10. 17 | 422 | — | — | — | — | 230 | 5 | — | — | — | — |
| 20. 10. 17 | 532 | — | — | — | — | — | — | — | — | — | 24 Std. post ex. |

Der progressive Verlauf war zwar auch durch therapeutische Berücksichtigung der bereits zur Zeit der Ueberweisung mittels Konstantenbestimmung nachgewiesenen Ausscheidungsstörung nicht aufzuhalten. Die Prognose musste aber nach dem Ausfall dieser Funktionsprüfung von vornherein infauster gestellt werden, als es die üblichen Funktionsproben hätten eindeutig ersehen lassen.

Gleichgültig, ob die Harnstoffretention direkt mit der azotämischen Form der Urämie in Beziehung steht oder nur indirekt ein Indikator einer gleichzeitigen Retention von Stoffen ist, die schliesslich das Vergiftungsbild der Urämie herbeiführen, jedenfalls ist Volhard zuzustimmen, wenn er die Prognose der chronischen Glomerulonephritis im wesentlichen von dem Nachweis einer Reststickstoff- bzw. Harnstoffretention abhängig macht. Jede Methode, die uns mit Sicherheit bereits die ersten Störungen der N-Ausscheidung nachweisen lässt, muss deshalb willkommen sein. Abgesehen von dem langwierigen Bilanzversuch mit Harnstoffbelastung[1]) vermag uns nur die Ambard'sche Konstante und zwar bereits

1) Vgl. eigene, inzwischen in Biochem. Zeitschr., Bd. 99, H. 4—6, erschienene vergleichende Untersuchungen.

in einem Frühstadium der gestörten N-Elimination in dieser Richtung verwertbare Aufschlüsse zu geben. Mittels kompensatorischer Kräfte namentlich des Wasserausscheidungsvermögens bestreitet die kranke Niere noch mehr oder weniger lange die an sie gestellten Anforderungen. Ihre Anspruchsfähigkeit für Harnstoffausscheidung, ihre maximale Konzentrationsfähigkeit für Harnstoff hat aber bereits schwer gelitten. Eine dauernde Inanspruchnahme der Reservekräfte führt vor allem, wenn neue Schädlichkeiten hinzutreten, oft rasch zum Erlahmen derselben, zum Eintritt der absoluten Niereninsuffizienz.

Ich lasse einen zweiten Fall von ebenfalls chronischer Feldnephritis folgen, der einen mehr subchronischen Verlauf zeigt.

Patient Z., 35 Jahre alt, erkrankte Juni 1916, Behandlung mit 9 Monaten Bettruhe. Mai 1917 dienstuntaugl. entlassen. Klagt jetzt über Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Sehstörung, abends leichte Augenödeme, Herzhypertrophie, Hypertonie. Nach spezialärztlicher Augenuntersuchung abgeheilte Retinitis alb. Urinbefund und Funktionsprüfung 13 Monate nach Beginn der Erkrankung vorgenommen. Vgl. Tabelle 6.

Tabelle 6.

Fall Z., chronische Glomerulonephritis, subchronischer Verlauf, erkrankt Juni 1916.

| Datum | Blutharnstoff (mg/pCt.) | Urinmenge auf 24 Std. berechnet | Urinharnstoff (g/pCt.) | Ambard'sche Zahl | Funktioneller Wert (pCt.) | Blutdruck (mm Hg) | Eiweiss (pM.) | Sediment rote | weisse | granulierte Zylinder | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 20. 7. 17 | 58 | 1093 | 1,2 | 0,185 | 14 | 195/120 | 2 | + | + | + Lipoide | Suburämisch. |
| 4. 10. | 33 | 1190 | 0,67 | 0,16 | 19 | 175/115 | 1 | + | — | — | W. V. 850 ccm. |
| Wiederholt nach 2 Std. | 33 | 1330 | 0,55 | 0,17 | 16 | — | — | — | + | + | — |
| 13. 12. | 39 | 608 | 0,93 | 0,20 | 12 | 210/130 | 3 | + | + | — | Laxe Diät, besonders Ueberlastung mit Flüssigkeiten. |
| 25. 1. 18 | 39 | 3760 | 0,50 | 0,13 | 28 | 200 | 1 | — | — | + | Strenge Diät, W. V. 1300. |
| 24. 4. | 39 | 1370 | 1,10 | 0,17 | 16 | 190 | 1 | — | — | — | Vor 4 Wochen Pleuritis, W. V. 850. |

Pat. kam bereits mit leichter Niereninsuffizienz und suburämischen Symptomen in unsere Behandlung, die ambulant durchgeführt werden musste. Der Harnstoffgehalt des Blutes war leicht erhöht (58 mg/pCt.), die Konstante noch etwas höher, als im ersten Fall (0,185 = funktioneller Wert 14 pCt.). Durch Verordnung von Bettruhe, eiweiss- und salzarmer Diät besserten sich die Symptome. Der Blutharnstoff ging erheblich, auf 33 mg/pCt. zurück. Die Veränderung des Konstantenwertes ist aber gering (0,16 = funktioneller Wert 19 pCt.), was deutlich seine relative Unabhängigkeit von alimentären Einflüssen im Gegensatz zu dem Verhalten des Blutharnstoffspiegels erweist. Er beweist eine nach wie vor bereits schwere Störung der Harnstoffausscheidung. Dann folgten Monate, in denen die Diätvorschriften vom Patienten laxer eingehalten wurden, namentlich führte er sich viel zu viel Flüssigkeiten zu. Dadurch litt das Wasserausscheidungsvermögen, auch die Konstante verschlechterte sich, offenbar wegen der stärkeren Schädigung der Wasserausscheidung, für die die ebenfalls geschädigte Konzentrationsfähigkeit der Harnstoffausscheidung nicht mehr vikariierend eintreten konnte (vgl. geringe Urinmenge in der Tabelle 6). Die Oligurie beruhte nicht etwa auf einer Herzinsuffizienz. Nun wurde wieder 4 Wochen lang strenge Diät eingehalten, die Flüssigkeitszufuhr auf insgesamt $1^1/_4$ Liter beschränkt,

wodurch vor allem das Wasserausscheidungsvermögen und damit die absolute Harnstoffausscheidung gebessert wurde (Konstante 0,13 = 28 pCt.). Bei in diesem Stadium gesteigerten Urinmengen ergab Wasserversuch 1300 ccm gegenüber 850 ccm in früheren Wochen der Behandlung.

An diesem Beispiel kommt deutlich zum Ausdruck, wie wichtig ein gut erhaltenes Wasserausscheidungsvermögen (Glomerulusfunktion) auch für den funktionellen Wert der Harnstoffausscheidung ist. Die absolute Menge der Harnstoffausscheidung kann eben noch durch leidlich gute Wasserausscheidung auf einer gewissen Höhe gehalten werden, auch wenn die Konzentrationsfähigkeit selbst mehr oder weniger gelitten hat.

Es geht aus dieser einen Beobachtung, die ich mehrfach machen konnte, schon hervor, wie sehr uns die alleinige Berücksichtigung des Konzentrationsverhältnisses nach Siebeck, das bei der Untersuchung am 13. 12. 1917 (= 23) sogar besser als bei der Untersuchung am 25. 1. 1918 (= 13) ist, irreführen kann, da dabei die Wasserausscheidung vernachlässigt wird. Glomerulus- und Tubulusfunktion bilden eben eine funktionelle Einheit und können für die praktische Beurteilung nicht getrennt werden.

Patient zog sich bei Gartenarbeit eine fieberhafte Pleuritis sicca zu. Deswegen Krankenhausaufnahme. Nach dreiwöchiger Bettruhe Konstante 0,17, gegenüber der letzten Untersuchung wieder verschlechtert. Gleichzeitig Abnahme des Wasserausscheidungsvermögens (W.V. 850 ccm). Im Bilanzversuch mit Harnstoffzulage wurden von 9,2 g N nur 4,3 g ausgeschieden[1]).

Wir haben hier ebenfalls einen Fall von Glomerulonephritis des zweiten Stadiums vor uns, der an der Grenze der renalen Dekompensation steht. Die erhöhte Ambard'sche Zahl schwankt innerhalb gewisser Grenzen, wie leicht verständlich vor allem je nach dem Verhalten des auch aus den Wasserversuchen ersichtlichen Wechsels der zeitweise auch wieder reparablen Schädigung des Wasserausscheidungsvermögens. Was ich aber besonders hervorheben möchte, die Ambard'sche Zahl zeigt uns auch in einem Stadium, wo bei geringer Eiweisszufuhr die Blutharnstoffwerte mit 33 mg/pCt. ganz normal sind, unverkennbar die erhebliche Störung der Harnstoffelimination.

Ich will hier zunächst kurz einen Fall einschalten, der insofern lehrreich sein dürfte, da bei ihm trotz etwas höheren Harnstoffspiegels des Blutes, wie im vorhergehenden Fall, die Beurteilung eine ganz andere ist.

Herr D., 33 Jahre alt, seit August 1915 im Felde, wo er sich eine Nephritis zuzog. Juli 1916 aus Lazarettbehandlung als arbeitsverwendungsfähig entlassen. Munitionsarbeiter. Seit 4 Wochen Schwindelgefühl, Kopfschmerzen, angeblich auch Sehstörung. Leichte Herzhypertrophie, Blutdruck 130 mm Hg, Augenhintergrund frei.

Tabelle 7.

| Blutharnstoff mg/pCt. | Urinharnstoff g/pCt. | Konstante | Blutdruck mm Hg | Eiweiss | Sediment |
|---|---|---|---|---|---|
| 37 | 0,60 | 0,071 | 130 | 0 | 0 |

1) Anm. bei der Korrektur: Versuchsanordnung mittels Schlayer-Hedinger-scher Probemahlzeit ergibt Hyposthenurie, spezifisches Gewicht schwankt nur zwischen 1010—1012. 10. November 1918. Exitus in urämischem Koma.



Man musste hier immerhin mit einer chronischen albuminurischen Nephritis rechnen. Die Konstante ergab völlig normale Harnstofffunktion bei einem Harnstoffspiegel von 37 mg/pCt. an der oberen Grenze des Normalen. Die Beschwerden des Patienten erklärten sich durch Uebermüdung bei häufiger Nachtschicht.

An der Hand dieser konkreten Fälle glaube ich bereits gezeigt zu haben, welche Unterstützung die klinische Untersuchung durch die Bestimmung des hämorenalen Index erfahren kann.

Ich möchte dies kurz dahin präzisieren, dass die erhöhte Ambard'sche Zahl auch schon eine relative Niereninsuffizienz in einem Frühstadium der gestörten Harnstofffunktion mit Sicherheit enthüllt. Da nun eine solche relative Insuffizienz, bei der der Harnstoffspiegel des Blutes noch nicht erhöht zu sein braucht, häufig der Vorläufer einer absoluten Niereninsuffizienz ist, die sich mit mehr oder minder rascher Progredienz entwickeln kann, wenn die Reservekraft der Niere (einschliesslich des Wasserausscheidungsvermögens!) erschöpft ist, bedeutet die Erhöhung der Ambard'schen Konstante frühzeitig ein Warnungssignal. Sie verrät uns ein Stadium relativer Insuffizienz, zunächst noch nicht mehr, da wir die Verlaufsart nicht aus einer einmaligen Untersuchung (wenigstens nicht ohne Berücksichtigung der Anamnese) beurteilen können. Damit sind aber auch schon bestimmte theoretische Richtlinien gegeben. Fortlaufende Untersuchungen der Ambard'schen Konstante unterrichten uns in objektiver Ergänzung der klinischen Beobachtung über die weitere Verlaufsart des Prozesses, die in gewissen Fällen allerdings, z. B. bei Volhard's extrakapillärer Glomerulonephritis (vgl. Fall M., Tabelle 5), keinerlei Behandlung aufzuhalten vermag.

Ich glaube, dass der somit möglichen Feststellung einer relativen Niereninsuffizienz klinisch eine ähnliche Bedeutung beizumessen ist, wie etwa dem klinischen Begriff einer relativen Insuffizienz bei Herzkrankheiten. Ohne den Vergleich weiter auszuspinnen, möchte ich nur erwähnen, dass sich in beiden Fällen rasch oder allmählich eine Dekompensation ausbilden kann, die besonders dann einzutreten pflegt, wenn das kranke Organ überanstrengt wird, und wenn irgendwelche neu hinzutretenden Momente, etwa toxischer oder infektiöser Natur, eine weitere Schädigung verursachen, schliesslich wenn, wie bei subakuter Glomerulonephritis im Sinne Volhard's, der Krankheitsprozess eine besondere Neigung zum Fortschreiten in sich schliesst. Da aber eine relative Insuffizienz im allgemeinen mit viel mehr Erfolg behandelt werden kann als eine absolute, bedarf es nicht eines Hinweises, wie wertvoll sich uns eine objektive Methode gestalten kann, mit deren Hilfe wir möglichst frühzeitig dieses Frühstadium der gestörten Harnstoffausscheidung zu erkennen vermögen.

Selbstverständlich können wir nach nur einmaliger Konstantenuntersuchung noch nichts über die Progredienz des Falles aussagen. Darüber kann nur einigermassen die gleichzeitige Berücksichtigung anamnestischer und sonstiger klinischer Daten orientieren. Auch hängt viel von der bisher durchgeführten und auch weiterhin möglichen Behandlung bzw. Nierenschonung ab. Eine fortlaufende Konstantenuntersuchung in ge-

wissen Intervallen belehrt uns dagegen über ein allmähliches Fortschreiten des Prozesses, wobei sich die klinischen Symptome noch wenig zu verändern brauchen. Als Beispiel hierfür sei folgender Fall angeführt:

Tabelle 8.

Frau P., 31 Jahre; chronische Glomerulonephritis II.—III. St., erkrankt Juli 1917.

| Datum | Blutharnstoff (mg/pCt.) | Urinmenge berechnet auf 24 Std. | Urinharnstoff g/pCt. | Ambard'sche Zahl | Funktioneller Wert (pCt.) | Blutdruck (mm Hg) | Eiweiss | Sediment | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12. 10. 17 | 36 | 5200 | 0,48 | 0,162 | 19 | 160/110 | Sp. | 0 | W. V. 1870, grösste Einzelportion 300. |
| 12. 12. | 38 | 4800 | 0,28 | 1,161 | 19 | 180/130 | „ | rote, weisse | Viel Kopfschmerzen, zeitweise Uebelkeit. |
| 7. 5. 18 | 72 | 1280 | 1,01 | 0,223 | 10 | 170/110 | „ | weisse | W. V. 600, grösste Einzelportion 160. |
| 10. 5. | 87 | 1280 | 1,40 | 0.210 | 11 | 170/110 | „ | „ | — |
| 1. 11. | 86 | 3280 | 0,41 | 0,327 | 5 | 170/110 | „ | „ | — |

In diesem Fall P. bestand $^1/_4$ Jahr nach einer im Verlauf eines Gelenkrheumatismus aufgetretenen, ganz ungenügend behandelten Glomerulonephritis ein pathologischer Urinbefund kaum mehr. Pat. klagt über zeitweise Kopfschmerzen, Müdigkeit. Der Blutdruck ist mässig erhöht, Wasserausscheidung leicht überschiessend, Harnstofftiter im Blut innerhalb normaler Grenzen. Die Konstante weist aber bereits starke Schädigung der Harnstoffausscheidung auf (funktioneller Wert 19 pCt.). Zwei Monate später auch funktionell Status idem. Nach weiteren 5 Monaten, in denen Pat., die Näherin ist, sich keine Schonung auferlegen konnte, klinisch keine besondere Veränderung. Der W. V. jetzt erheblich eingeschränkt. Auch der Harnstofftiter im Blut erhöht. Die Konstante hat sich weiter verschlechtert. Der funktionelle Wert ist von 19 auf 10 pCt. gefallen.

Der Bilanzversuch mit Harnstoffzulage ergab in dieser Periode, dass von der Zulage von 9,3 g N 4,3 g retiniert werden.

Ein halbes Jahr später noch weitere Schädigung des Konstantenwertes bei gleichbleibender Azotämie. (10. Juni 1919. Exitus in urämischem Koma.)

Die wesentliche Bedeutung des hämorenalen Index besteht auch in diesem Falle wieder darin, dass er uns schon $^1/_2$ Jahr, bevor die N-Ausscheidungsstörung durch die Erhöhung des Harnstofftiters im Blut in Erscheinung trat, einen erheblichen Funktionsausfall anzeigte, und uns prognostisch Aufschlüsse gab, die nach den klinischen Symptomen und dem Verhalten der Wasserausscheidung allein in diesem Stadium noch nicht hätten richtig eingeschätzt werden können.

Ich möchte aber an dieser Stelle betonen, dass die an der Hand der verschlechterten Konstante sich ergebenden objektiven Hinweise für ein Fortschreiten des Prozesses nicht so aufgefasst werden dürfen, als ob wir nun von einer bestimmten Konstantenzahl ab mit dem baldigen Ausbruch der Urämie bestimmt zu rechnen haben. Wer den Verlauf vieler Nierenkrankheiten genau verfolgt, wird zugeben, dass bei sekundärer Schrumpfniere oft ganz besondere Ereignisse, wie z. B. Ueberanstrengung, leichte Infektionen, mit einem Schlag, und dann nicht mehr aufzuhalten, den raschen Verfall herbeiführen können. Ein solches Ge-

schehnis hat aber mit seinen letalen Folgen eine bereits hochgradig geschädigte Nierenfunktion zur Voraussetzung. Gewissermassen versagen dann plötzlich alle kompensatorischen Vorgänge, zu denen ich namentlich eine im Kompensationsstadium noch leidliche Wasserausscheidung rechnen möchte. Ist letztere noch ausreichend, so kann man Patienten mit recht hohen Konstantenwerten beobachten, bei denen die bereits hochgradig erkrankten Nieren bei Diäteinschränkung herabgesetzten Ansprüchen noch hinreichend längere Zeit Genüge zu leisten vermögen.

So verfolge ich einen 50jährigen Mann, der von seinem 30. Lebensjahre ab rezidivierende Anginen und mehrfach nephrogene Attacken gehabt hat. Vor $^1/_2$ Jahre stellte ich bei ihm an zwei verschiedenen Untersuchungstagen im Blut Harnstoffmengen von 136 und 125 mg/pCt. fest, Konstantenwerte von 0,40 und 0,35, entsprechend einem funktionellen Wert von etwas weniger als 5 pCt. Jodausscheidung erst in 90 Stunden beendet. W.V. 840 ccm, grösste Einzelportion 110 ccm, gut erhaltene Verdünnungsfähigkeit. Nachdem sich eine vorübergehende renale und kardiale Dekompensation beheben liess, geht der Patient notgedrungen wieder seiner Bürotätigkeit nach und hält sich bei entsprechenden Diätvorschriften und chronischer Digitalisbehandlung einstweilen ziemlich gut[1]). In einem anderen Fall fand ich fast den gleichen Konstantenwert 0,46 bei einem Harnstofftiter von 127 mg/pCt., nach 2 Monaten bereits Exitus im urämischen Koma.

Ich möchte damit sagen, dass wir es ablehnen, aus einer bestimmten Ambard'schen Zahl mehr als allgemein prognostische Schlüsse zu ziehen und etwa daraus die Lebensdauer des betreffenden Patienten genauer voraussagen zu wollen. Es verhält sich hier ähnlich wie mit der Widal'schen Prognose aus höheren Werten der Azotämie, die auch nur bedingte Geltung hat. Ob noch einmal ein stationärer Zustand von mehr oder weniger langer Dauer zu erreichen ist, hängt auch von vielen anderen Momenten ab, nicht allein von der an einem Untersuchungstag gefundenen Ambard'schen Zahl. Es wäre dilettantenhaft, hier die klinische Beobachtung, inwieweit ein solcher Patient noch auf eine sachgemässe Behandlung reagiert, zu vernachlässigen.

Vielleicht noch grösseres Interesse als die mit Hilfe des hämorenalen Index besser kontrollierbaren Uebergänge zwischen dem zweiten und dritten Stadium der Glomerulonephritis darf die klinisch oft schwer zu entscheidende Frage beanspruchen, in welchem Masse eine akute Nephritis als ausgeheilt betrachtet werden kann. Das Bestehen einer dauernden Hypertonie lässt den Fall im allgemeinen bereits in das zweite Stadium einreihen. Fehlt eine Blutdrucksteigerung, oder hält sich dieselbe an der oberen Grenze des Normalen, wie in den Fällen der folgenden Tabellen 9 und 10, so lässt ein manchmal noch geringgradiger pathologischer Urinbefund bei mit Sicherheit vorausgegangener Nierenentzündung ohne genaue Funktionsprüfung kein Urteil zu, ob wir es mit einer mehr harmlosen Restalbuminurie zu tun haben, oder ob der Fall mehr als eine mit Funktionsausfall verbundene chronische Nephritis aufzufassen ist.

1) Anmerk. bei der Korrektur: Exitus erst $1^1/_2$ Jahre später an Urämie.





Einige solche Fälle habe ich in den Tabellen 9 u. 10 zusammengestellt.

Tabelle 9.

Defektheilung nach Urinbefund und Funktion.

| Name | Monat der Erkrankung | Datum der Untersuchung | Bluthamstoff (mg/pCt.) | Urinharnstoff g/pCt. | Ambard'sche Zahl | Funktioneller Wert (pCt.) | Blutdruck (mm Hg) | Eiweiss (pM.) | Sediment | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Ka. | 6. | 7. 8. 17 | 53 | 2,1 | 0,112 | 40 | 140 | 1 | weisse +, gran. Zyl. + | — |
| | 14. | 31. 5. 18 | 38 | 1,01 | 0,100 | 50 | 140 | 1/2 | weisse + | 3/4 Jahr Schonungsdiät. |
| 2. Ho. | 18. | 6. 12. 17 | 49 | 0,45 | 0,120 | 32 | 120/90 | 1/2 | 0 | — |
| 3. Ka. | 12. | 12. 1. 18 | 34 | 0,62 | 0,098 | 50 | 120/80 | Sp. | rote + | W.V. 2100. |
| | 13. | 9. 2. 18 | 41 | 0,49 | 0,109 | 40 | 120/80 | „ | 0 | — |
| Nachuntersuchung | 25. | 22. 1. 19 | 35,3 | 1,10 | 0,113 | 35 | 100/70 | „ | 0 | — |

Die Wasserausscheidung fand sich in solchen Fällen meist überschiessend, bisweilen auch leicht verzögert. Konzentrationsversuch ergibt normale Werte des spezifischen Gewichtes über 1025, Harnstoffspiegel im Blut an der Grenze des Normalen. Völlige Ausheilung der Nephritis ist in diesen Fällen nicht eingetreten, andererseits fehlt das Charakteristikum des zweiten Stadiums der Glomerulonephritis nach Volhard, eine Hypertonie. Wie die Beobachtung von Fall 1, Tabelle 9, zeigt, besteht hier ein stationärer Zustand, vor allem erreicht durch genaue Befolgung von Diätvorschriften. Bei allen diesen Patienten ist aber neben dem klinischen ein funktioneller Defekt vorhanden, was aus dem erhöhten Konstantenwert deutlich hervorgeht.

In anderen Fällen finden wir unter Umständen keine Andeutung eines pathologischen Urinbefundes, ebenfalls keine Blutdruckerhöhung, ganz normale Harnstoffwerte im Blut, auch bei wiederholten Untersuchungen (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10.

Nur funktionelle nachweisbare Defektheilung.

| Name | Monat der Erkrankung | Datum der Untersuchung | Bluthamstoff (mg/pCt.) | Urinharnstoff (g/pCt.) | Ambard'sche Zahl | Funktioneller Wert (pCt.) | Blutdruck (mm Hg) | Eiweiss | Sediment | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. We. | 8. | 6. 8. 17 | 26 | 0,3 | 0,105 | 30 | 110 | 0 | 0 | — |
| 2. Re. | 9. | 14. 11. 17 | 17 | 0,20 | 0,104 | 28 | 130 | 0 | 0 | — |
| 3. Hs. | 2. | 28. 1. 18 | 19 | 0,22 | 0,101 | 50 | 170/120 | Sp. | rote ++, hyal. Zyl. | — |
| | 3. | 2. 3. 18 | 25 | 0,29 | 0,090 | 60 | 130 | 0 | 0 | Schonungsdiät. |
| | 6. | 1. 6. 18 | 21 | 0,20 | 0,092 | 60 | 130 | 0 | 0 | — |

Die Nephritis liegt hier einige Zeit zurück, ist klinisch ausgeheilt, es ist aber, wie die Konstantenwerte in Tabelle 10 zeigen, eine Restitutio ad integrum nicht eingetreten. Solche Fälle wird man am besten als funktionelle Defektheilung bezeichnen. Was gerade aus diesen Fällen



wird, kann nur eine jahrelange Beobachtung zeigen, wobei wir wieder den Verlauf des Einzelfalles durch zeitweise Wiederholung der Bestimmung des hämorenalen Index in objektiver Weise mitverfolgen können.

Andere unzweifelhaft als am günstigsten zu bezeichnende Fälle heilen wiederum klinisch und funktionell vollkommen aus, oder es bleibt nur eine bei intakter Wasser- und Stickstofffunktion weniger beunruhigende Restalbuminurie oder Resterythrurie (vgl. Tabelle 11 A). Natürlich will ich damit nicht ausschliessen, dass in solchen Fällen etwa die Kochsalzausscheidung noch gestört sein kann, was weiterer Differenzierung bedarf.

Das Vorkommen all dieser Schattierungen zwischen ausgeheilten und unvollkommen ausgeheilten Fällen war dem gut beobachtenden Kliniker und Arzt auch bisher nicht unbekannt. Eine Prognose war aber, solange eine exakte Funktionsprüfung nicht zur Verfügung stand, nur mit Vorbehalt zu treffen und konnte erst durch jahrelange Beobachtungen nach der einen oder anderen Richtung hin bestätigt werden. Heute besitzen wir in der Ambard'schen Konstante ein wertvolles Hilfsmittel, das uns unsere Stellungnahme zum mindesten sehr erleichtert.

Diese Frage ist in den jetzigen Zeiten gerade besonders deshalb aktuell, da infolge des gehäuften Auftretens der Feldnephritis die inneren Abteilungen der Lazarette zahlreiche rekonvaleszente Nierenkranke beherbergen, bei denen häufig auch nach sehr langer Behandlung der pathologische Urinbefund nicht völlig abklingen will. Hier gilt es, wie in den Richtlinien für die militärärztliche Beurteilung Nierenkranker zusammengefasst ist, zu unterscheiden zwischen leichteren Fällen mit verzögerter Genesung und mittelschweren, ebenfalls nicht ganz ausgeheilten Fällen, die prognostisch weniger übersichtlich sind. Es kann für den Erfahrenen keinem Zweifel unterliegen, dass gerade hier die funktionelle Prüfung die Lücken auszufüllen berufen ist, wenn man mit den übrigen klinischen Hilfsmitteln im Einzelfall zu keinem definitiven Resultat kommen kann. Andererseits können wir aber nicht behaupten, dass die heute gangbarsten Funktionsprüfungen, der Wasser- und Konzentrationsversuch, für diesen Zweck ausreichen. Auch die alleinige Berücksichtigung des Reststickstoffs bzw. Harnstofftiters im Blut lässt uns meistens im Stich, da sich die erhaltenen Werte in solchen Fällen fast stets noch in den normalen Grenzen bewegen, während trotzdem, wie ich noch zeigen werde, manchmal nicht zu vernachlässigende Störungen der Stickstoffausscheidung vorliegen können.

Ich möchte hier das Material der Fälle von nicht völlig ausgeheilter Feldnephritis, die häufig nach Durchwandern zahlreicher Lazarette unserer Abteilung zur endgültigen Stellungnahme überwiesen wurden, zusammenfassend erörtern. Ich sehe dabei ab von zwei subakut verlaufenen Fällen von chronischer Glomerulonephritis mit Uebergang in sekundäre Schrumpfniere, von einem weiteren mit Aorteninsuffizienz und kardialer Stauung komplizierten Fall, ferner von einem Kranken, dessen Nierenleiden sich zwar im Felddienst verschlimmerte, aber nicht als aus einer akuten Nephritis hervorgegangen aufzufassen war, sondern im Fortschreiten eines angiosklerotischen Nierenprozesses bestand. Diese vier Patienten sind ihrer Krankheit erlegen.



Alle anderen 30 Fälle, von denen kaum einer nach dem Urinbefund als ganz ausgeheilt bezeichnet werden konnte, wurden mehr oder weniger lange behandelt und verschiedenen Belastungsproben unterworfen, um dann nach gutachtlicher Aeusserung über ihre militärische Verwendungsfähigkeit und eventl. Erwerbsbeschränkung entlassen zu werden. Es würde nicht in den Rahmen dieser Ausführungen gehören, hier im einzelnen unsere Stellungnahme auseinanderzusetzen. Neben den geläufigen klinischen Untersuchungsmethoden, wobei Urinbefund, Herzhypertrophie, Blutdrucksteigerung, Augenhintergrund, Neigung zu Oedemen besondere Beachtung fand, wurden auch die von Goldscheider[1]) ausgearbeiteten mechanischen Belastungsproben mit Nutzen verwertet. An Funktionsprüfungen wurden stets Wasser- und Konzentrationsversuch ausgeführt. Die Reaktionsweise der Nierenausscheidung auf die Schlayer'sche Probemahlzeit gab häufig Anhaltspunkte für eine noch bestehende abnorme Reizbarkeit und für Einschränkung der Akkommodationsbreite. Neben der einfachen Analyse des Harnstoffwertes im Blut wurde auch stets die Bestimmung des hämorenalen Index der Harnstoffausscheidung mit herangezogen.

Zur besseren Uebersicht habe ich die Fälle je nach dem dabei konstatierten Funktionsausfall in der folgenden Tabelle 11 in drei Gruppen eingeordnet:

A. in Fälle von fast abgeheilter Feldnephritis mit einem noch in das Bereich des Normalen fallenden Konstantenwert zwischen 0,06—0,08;
B. in solche mit leicht erhöhter Konstante zwischen 0,08—0,10, und in eine dritte Gruppe
C. mit einer Ambard'schen Zahl zwischen 0,10—0,14, die bereits einem Funktionsausfall der Harnstoffausscheidung zwischen 50—75 pCt. entspricht.

Die beiden ersten Gruppen umfassen je 13 Fälle, die dritte nur 4 Fälle[2]).

Ich möchte vorausschicken, dass auch bei keinem der zur dritten Gruppe gehörenden Kranken klinisch oder funktionell von einer ausgesprochenen Niereninsuffizienz im geläufigen Wortsinn die Rede sein kann. Die renalen Störungen der Harnstoffausscheidung waren so kompensiert, dass sie mit gröberen Methoden meist gar nicht nachweisbar waren. Man muss sich vorstellen, dass in Gruppe B und C gewissermassen nur eine Verzögerung der Harnstoffausscheidung besteht, die noch nicht so hochgradig ist, dass es zu einer allein aus dem Blutspiegel ersichtlichen Retention kommt. Es handelt sich vielmehr um eine Herabsetzung der Anspruchsfähigkeit der Niere, die nur die auch weniger beträchtliche Störungen der Harnstoffelimination nachweisende Methode des hämorenalen Index aufzudecken vermag. Nichtsdestoweniger dürfen wir solche häufig als dauernd anzusehende Schädigungen, die therapeutisch nicht mehr rückgängig zu machen sind, selbst wenn der Prozess zunächst lange Zeit stationär bleibt, mit dem Hinweis darauf vernachlässigen, dass ja der Rest der noch erhaltenen Stickstofffunktion völlig ausreicht. Aus Tierexperimenten ist uns zwar bekannt, dass die Niere bei Verkleinerung

1) Zeitschr. f. physik. u. diät. Ther. 1917. Nr. 11.

2) Anmerkung bei der Korrektur: Unter den weiterhin bis Kriegsende in unserem Lazarett behandelten 29 Fällen kam bei der Entlassung noch häufiger erhebliche Beschränkung der N-Funktion vor. Die Rubrizierung ergab 16 zu Gruppe A, 5 zu Gruppe B und 8 zu Gruppe C gehörige Fälle.

ihres Gesamtvolumens auf $^1/_4$ des ursprünglichen im Laufe grösserer Zeitabschnitte, etwa in 24stündigen Perioden, bei gewöhnlichem Stickstoffangebot noch zu einer quantitativen N-Ausscheidung fähig ist. Doch kann dies nur mit Zuhilfenahme der jedem Organ in reichlichem Masse von Natur mitgegebenen Reservekräfte geschehen, wobei jedenfalls die Ausscheidung eine verzögerte bleibt, also für ein und dieselbe Leistung von der kranken Niere eine viel längere Zeitdauer benötigt wird.

Im Falle einer operativen Verkleinerung kommt es z. B. nach Entfernung einer Niere nach einiger Zeit bekanntlich zu einer kompensatorischen Hypertrophie des zurückgebliebenen Partners. Dann kann, wie ich mich selbst mehrfach z. B. bei einseitiger Nierentuberkulose oder einseitiger Pyonephrose überzeugt habe, Intaktheit der erhaltenen Niere vorausgesetzt, analog wie im oben zitierten Tierexperiment von Weill, der eigentlich bei einem funktionellen Ausfall von 50 pCt. einem Konstantenwert von 0,10 entsprechende Ambard'sche Index allmählich wieder bis zum normalen Wert von 0,07 ansteigen. Ein derartiger funktionell vollwertiger Ausgleich ist bei diffuser Erkrankung beider Nieren nach einem gewissen Zeitpunkt, d. h. nach Abklingen der akuten Erscheinungen, die allerdings, wie einzelne Fälle der Tabelle 11 zeigen, manchmal erst nach sehr langer Behandlung als abgeschlossen zu betrachten sind, nicht mehr möglich. Es steht also ein Patient, der selbst bei sonst klinischer Ausheilung einen funktionellen Ausfall mit einer Konstante von 0,10 zurückbehält, **rein funktionell betrachtet,** ungünstiger da, als ein Kranker nach operativem Verlust einer Niere mit ganz gesunder zweiter Niere, weil eben letztere noch kompensatorisch hypertrophieren und den Verlust an funktionellem Nierengewebe völlig ausgleichen kann. Daraus geht hervor, dass ein auch zurzeit gut kompensierter Ausfall der Stickstofffunktion prognostisch nicht gleichgültig sein kann, da eben, mit anderen Worten ausgedrückt, ein solcher Mensch auch bei erst leicht verschlechterter Konstante ein Minus an Reservekraft seiner Nieren aufweist.

Damit wird schon der Einwand erledigt, dass mit geringgradiger Erhöhung der Konstante nur eine leichte Abweichung vom Normalen verbunden sei, die etwa wie eine häufig noch nach Ueberstehen einer Glomerulonephritis beobachtete verzögerte Milchzuckerausscheidung zwar biologisch interessant, für die praktische Beurteilung aber nicht viel besagen will. Zunächst ist eine verzögerte Konstante keineswegs, wie aus folgender Tabelle hervorgeht, wie die verlängerte Milchzuckerausscheidung in fast allen Fällen vorhanden, bei denen einmal eine vaskuläre Nierenschädigung stattgefunden hat. Ausserdem ist der grosse Unterschied nicht zu übersehen, ob sich durch Belastung der Nieren durch intravenöse Injektion eines körperfremden Stoffes eine gewisse Ausscheidungsstörung einstellt, oder ob es durch Bestimmung des hämorenalen Index gelingt, einen Ausfall der lebenswichtigen Stickstofffunktion nachzuweisen.

Dazu kommt noch, dass wir nicht wissen können, ob der nephritische Prozess nicht nur scheinbar zur Ruhe gekommen ist oder bei Anlässen, die bei intakter Niere noch keine grösseren Schädigungen hervorrufen, viel leichter wieder aufflackert, um schliesslich über das

zweite Stadium der Glomerulonephritis bis zum Endstadium der Niereninsuffizienz zu führen.

Auch der Begriff der relativen Niereninsuffizienz ist ein dehnbarer, je nachdem wir darunter bereits ein Versagen gegenüber erhöhten Anforderungen oder jede genauer feststellbare Herabsetzung der normalen Anspruchsfähigkeit der Niere zur Stickstoffausscheidung, wie sie in einer Erhöhung des Konstantenwertes etwa auf 0,10 bereits deutlich zum Ausdruck kommt, verstehen. Einerseits ist eine relative Niereninsuffizienz leichter reparabel als eine absolute, sicherlich lange Zeit, vielleicht auf Lebensdauer, kompensierbar, andererseits müssen wir mit Volhard in jeder relativen Insuffizienz sehr häufig doch auch den Vorläufer einer absoluten sehen, die nur dann nicht mehr voll zur Ausbildung kommt, wenn durch anderweitige, namentlich kardiale Komplikationen ein vorzeitiges Lebensende herbeigeführt wird.

Nach Erörterung dieser mehr allgemeinen Gesichtspunkte, die uns für die Bewertung auch unbedeutend erscheinender Erhöhungen des hämorenalen Index massgebend erscheinen, will ich kurz auf die Ergebnisse der tabellarischen Zusammenstellung eingehen:

Tabelle 11.

**A. Fälle von fast abgeheilter Feldnephritis mit Konstante 0,06—0,08.**

| Name | Alter | Monat der Erkrankung | Bluthamstoff (mg/pCt.) | Ambard'sche Konstante | Wasserversuch (ccm) | Konzentrationsversuch (Spez. Gew.) | Blutdruck (mm Hg) | Eiweiss | Sediment | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | rote | weisse | Zylinder | |
| 1. Mitt. | 22 | 3. | 26 | 0,071 | 2500 | 1028 | 130 | 0 | + | + | + | — |
| | | 5. | 20 | 0,064 | — | — | 130 | 0 | + | 0 | 0 | — |
| 2. He. | 36 | 4. | 33 | 0,080 | — | — | 120 | Sp. | + | 0 | 0 | Wahrscheinl. nur herdförm. Glom. |
| 3. Ge. | 22 | 2. | 25 | 0,070 | 2400 | 1033 | 110 | 0 | + | 0 | 0 | — |
| | | 3. | 32 | 0,068 | — | — | 110 | 0 | 0 | 0 | 0 | — |
| 4. Li. | 28 | 7. | 34 | 0,080 | 1700 | 1025 | 145 | 0 | + | 0 | 0 | — |
| 5. En. | 31 | 5. | 27 | 0,075 | 1700 | 1031 | 120 | 3/4 pM. | 0 | + | 0 | Orthotische Komponente. |
| | | 10. | 16 | 0,060 | — | — | 110 | 1/2 pM. | 0 | + | 0 | — |
| 6. Mu. | 44 | 3. | 23 | 0,064 | 2000 | 1025 | 90 | 0 | + | 0 | 0 | Vor 38 Jahren Scharlachnephr. |
| | | 4. | 26 | 0,062 | — | — | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | — |
| | | 7. | 24 | 0,060 | — | — | 100 | 0 | 0 | 0 | 0 | — |
| 7. Sch. | 22 | 10. | 24 | 0,075 | 2000 | 1028 | 140 | Sp. | + | + | 0 | — |
| | | 10. | 32 | 0,075 | — | — | 130 | Sp. | 0 | 0 | 0 | — |
| | | 11. | 40 | 0,073 | — | — | 120 | Sp. | 0 | 0 | 0 | — |
| 8. Do. | 31 | 17. | 24 | 0,066 | 1500 | 1027 | 150 | 1 pM. | + | + | + | Orthotische Komponente. |
| | | 17. | 25 | 0,060 | — | — | 130 | 1/2 pM. | 0 | + | + | — |
| 9. Scha. | 40 | 6. | 34 | 0,069 | 1500 | 1027 | 120 | Sp. | 0 | ++ | 0 | + Pyelitis. |
| | | 7. | 27 | 0,068 | — | — | 110 | Sp. | 0 | ++ | 0 | — |
| 10. Her. | 41 | 13. | 34 | 0,073 | 1700 | 1030 | 110 | Sp. | 0 | 0 | 0 | — |
| 11. P. | 24 | 6. | 25 | 0,074 | 1500 | 1033 | 130 | 1/2 pM. | + | 0 | 0 | Orthotische Komponente. |
| 12. Fi. | 23 | 7. | 32 | 0,080 | 1300 | 1022 | 130 | 1/4 pM. | + | 0 | 0 | Orthotische Komponente, |
| 13. Schm. | 35 | 4. | 34 | 0,072 | 1250 | 1030 | 95 | Sp. | + | 0 | + | — |

**B. Fälle von fast abgeheilter Feldnephritis mit Konstante 0,08—0,10.**

| Name | Alter | Monat der Erkrankung | Blutharnstoff (mg/pCt.) | Ambard'sche Konstante | Wasserversuch (ccm) | Konzentrationsversuch (Spez. Gew.) | Blutdruck (mm Hg) | Eiweiss | Sediment rote | Sediment weisse | Sediment Zylinder | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 14. Pa. | 20 | 1. | 25 | 0,089 | 2000 | 1033 | 140 | Sp. | + | + | 0 | Vor 18 Jahren Scharlachnephritis. |
| | | 4. | 27 | 0,091 | — | — | 135 | Sp. | + | 0 | 0 | — |
| 15. Ra. | 42 | 6. | 45 | 0,10 | 960 | 1027 | 120 | Sp. | ++ | 0 | + | Strenge Bettruhe u. Diät. |
| | | 11. | 30 | 0,065 | 1440 | — | 110 | Sp. | + | 0 | + | — |
| 16. Mit. | 43 | 3. | 33 | 0,089 | 2000 | 1026 | 125 | 0 | + | 0 | 0 | — |
| 17. Ke. | 38 | 2. | 26 | 0,093 | 1500 | 1021 | 130 | Sp. | + | 0 | 0 | — |
| | | 4. | 26 | 0,083 | — | — | 120 | 1/2 pM. | + | 0 | 0 | Orthotische Komponente. |
| | | 6. | 23 | 0,068 | — | — | 120 | Sp. | + | 0 | 0 | — |
| 18. Pa. | 36 | 4. | 40 | 0,089 | 2300 | 1027 | 105 | 0 | + | 0 | 0 | — |
| 19. Tü. | 37 | 2. | 21 | 0,085 | 1500 | 1021 | 140 | 1 pM. | + | + | ++ | — |
| 20. Ei. | 40 | 4. | 35 | 0,090 | 1600 | 1025 | 145/80 | 1/2 pM. | + | 0 | + | Orthotische Komponente. |
| | | 8. | 32 | 0,082 | — | — | — | — | + | 0 | 0 | — |
| 21. Scha. | 27 | 4. | 18 | 0,096 | 2100 | 1025 | 130 | 0 | 0 | + | 0 | + chron. Pyelitis. |
| 22. Fr. | 47 | 3. | 32 | 0,085 | 1500 | 1017 | 115 | 2 pM. | + | 0 | + | Urin: Lipoide +. |
| 23. K. | 41 | 8. | 25 | 0,083 | 1250 | 1026 | 80 | 6 pM. | 0 | + | + | Nephrose. |
| 24. H. | 35 | 4. | 20 | 0,083 | 1450 | 1020 | 105 | 0 | 0 | 0 | 0 | Urin: Lipoide ++. |
| 25. Ra. | 34 | 4. | 32 | 0,088 | 1700 | 1024 | 155 | ·0 | + | 0 | 0 | — |
| 26. K. | 43 | 1. | 31 | 0,082 | 1100 | 1020 | 165 | Sp. | + | 0 | + | — |
| | | 4. | 26 | 0,090 | grösste Einzelportion 210 | 1016 | 130 | Sp. | + | 0 | 0 | — |

**C. Fälle von fast abgeheilter Feldnephritis mit Konstante 0,10—0,14.**

| Name | Alter | Monat der Erkrankung | Blutharnhoff (mg/pCt.) | Ambard'sche Konstante | Wasserversuch (ccm) | Konzentrationsversuch (Spez. Gew.) | Blutdruck (mm Hg) | Eiweiss | Sediment rote | Sediment weisse | Sediment Zylinder | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27. No. | 37 | 12. | 34 | 0,127 | 1400 | 1024 | 120 | Sp. | + | 0 | ++ | — |
| | | 12. | 27 | 0,130 | — | — | 120 | Sp. | + | 0 | + | — |
| | | 16. | 38 | 0,107 | 2500 | 1024 | 120 | Sp. | + | 0 | 0 | — |
| 28. Ths. | 43 | 9. | 28 | 0,11 | 1360 | 1029 | 150 | 0 | + | 0 | 0 | — |
| 29. Klu. | 45 | 3. | 30 | 0,12 | 1700 | 1023 | 110 | 0 | + | 0 | 0 | — |
| | | 6. | 25 | 0,090 | — | — | 105 | 0 | + | 0 | 0 | — |
| 30. Kö. | 36 | 6. | 54 | 0,128 | 1150 | 1024 | 130 | Sp. | + | 0 | + | Früher Bleiarbeiter, |
| | | 7. | 54 | 0,138 | — | — | 130 | 0 | + | 0 | + | 3 mal Bleikolik. |

In allen drei Gruppen A, B und C finden sich Fälle mit negativem bzw. leicht positivem Eiweissbefund, der übrigens in Gruppe C noch am seltensten ist. Auch begegnen wir ungefähr gleichmässig einem pathologischen Urinsediment, am häufigsten einer Resterythrurie. Ausgesprochene Fälle des zweiten Stadiums der Glomerulonephritis mit Hyper-

tonie fehlen. Wir finden dagegen leichte Blutdrucksteigerungen bzw. Blutdruckwerte an der Grenze des Normalen und zwar ebenfalls in allen drei Kategorien. Daraus geht schon hervor, dass diese drei Faktoren als Grundlage für eine prognostische Beurteilung dieser Fälle nicht ausreichen können.

Auch die Werte des Harnstoffspiegels bewegen sich bis auf Fall 30 an den Grenzen des Normalen, jedenfalls finden wir in Gruppe A mitunter ebenso hohe Zahlen wie in anderen Fällen selbst in Gruppe C.

Der Wasserversuch kann in allen drei Gruppen normal bis überschiessend, mitunter auch verzögert ausfallen, ebenso der Konzentrationsversuch.

Dass der Ausfall dieser beiden Funktionsprüfungen mit den Ergebnissen der Ambard'schen Konstante nicht parallel zu gehen braucht, wird uns verständlich, wenn wir bedenken, dass eine erhebliche Störung der Ausscheidung fester Stoffe bestehen kann bei relativ intaktem Wasserausscheidungsvermögen und umgekehrt. Wiederum schliesst ein gutes Resultat des Konzentrationsversuches keineswegs aus, dass partielle Störungen, etwa der Stickstoffausscheidung, vorliegen. Manchmal finden wir aber auch einen gewissen Parallelismus zwischen geschädiger Funktion der Wasser- und Harnstoffausscheidung, denn eine beträchtliche Störung der Wasserausscheidung vermag sich mit einer Schädigung der Harnstoffelimination zu kombinieren bzw. bei bereits leicht herabgesetzter Konzentrationsfähigkeit für Harnstoff die absolute Harnstoffelimination noch weiter zu verschlechtern. Ich verweise z. B. auf Fall 15, Tabelle 11, bei dem erst nach weiterer 5 monatiger strenger Bettruhe und Diätbehandlung (vorwiegend auch Flüssigkeitseinschränkung) die nach halbjähriger Behandlung noch ziemlich geschädigte Wasserausscheidung (W. V. 960) sich besserte, und dann allmählich auch der funktionelle Wert der Harnstoffausscheidung normal wurde. In diesem Fall war das Konzentrationsvermögen, nach dem Konzentrationsversuch beurteilt, schon anfangs ein gutes, ausserdem wies die zur ersten Konstantenbestimmung verwendete Urinportion eine ausgezeichnete Harnstoffkonzentration von 2,34 g/pCt. auf. Also lag hier vorwiegend die Wasserausscheidung darnieder, die durch entsprechende Schonung der Nieren, durch Vermeidung stärkerer Flüssigkeitsbelastung, gebessert wurde. In anderen Fällen mit gutem Wasserversuch und trotzdem erhöhter Konstante, z. B. Fall 27 und 29, Tabelle 11, müssen wir logischerweise vor allem eine Schädigung der elektiv den Harnstoff sezernierenden Nierenelemente, eine Herabsetzung der Fähigkeit zur Harnstoffkonzentration, annehmen.

Aus dieser kurzen Erörterung ist zu ersehen, wie wichtig es ist, neben der Konstantenbestimmung stets das Wasserausscheidungsvermögen der kranken Niere zu prüfen. Wie ich bereits ausgeführt habe, stellt ein gutes Wasserausscheidungsvermögen eine nicht zu unterschätzende Reserve für eine event. schon höher geschädigte Harnstoffausscheidung dar. Besteht, wenn ich so sagen darf, eine partielle Hyposthenurie für Harnstoffausscheidung, so wird trotz herabgesetzten Konzentrationsvermögens der Niere für Harnstoff bei guter Wasserausscheidung die absolute in 24 Stunden ausgeschiedene Harnstoffmenge noch mässigen

Anforderungen bei Reduktion des Nahrungseiweisses genügen können. Umgekehrt wäre es, wie etwa in Fall 15, Tabelle 11, ganz verkehrt, in Verkennung der Herabsetzung des Wasserausscheidungsvermögens von stickstoffarmer Kost allein bei Vernachlässigung der Regulierung der Flüssigkeitszufuhr eine Besserung der Nierenfunktion erwarten zu wollen.

Ich möchte bei dieser Gelegenheit noch darauf hinweisen, wie ganz gering häufig die Schwankungen sind, die sich bei mehrfacher Untersuchung der Ambard'schen Zahl ergeben (vgl. Fall 3, 6, 7, 8 und 9, Tabelle 11 A). Natürlich kann bei den noch zum akuten Stadium der Nephritis gehörigen Prozessen im Laufe der Behandlung gelegentlich ein allmähliches Absinken eines anfangs erhöhten Konstantenwertes bis zur Norm eintreten (Tabelle 11, Fall 15 und 17), was zwanglos als Erfolg einer konsequenten Behandlung angesehen werden darf. Derartige Fälle beweisen auch objektiv mittels Funktionsprüfung, was neben anderen Autoren besonders Goldscheider[1]) betont hat, dass man die Behandlung einer klinisch nicht ganz ausgeheilten Nephritis nie vorzeitig abbrechen bzw. strengere Massnahmen wie Bettruhe zu frühzeitig aufgeben darf.

Wir berücksichtigen, wie nochmals bemerkt werden soll, für unsere gutachtliche Stellungnahme alle klinischen und funktionellen Untersuchungsergebnisse, glauben aber doch gerade für die Beurteilung der residualen postnephritischen Albuminurie, wenn objektive Störungen mittels der Ambard'schen Zahl nachweisbar sind, die gestörte Stickstofffunktion als schwerwiegendstes Moment in die Wagschale werfen zu sollen.

Eine besondere Form der postnephritischen Albuminurie ist diejenige, die vorwiegend bei aufrechter Körperhaltung in Erscheinung tritt. Die Gutartigkeit dieser Art zyklischer Albuminurie darf zwar im allgemeinen als erwiesen gelten, bei vorausgegangener Nephritis wird man aber trotzdem in der Beurteilung vorsichtig sein müssen. Dabei ist nicht zu vergessen, dass die orthotische Komponente mit einer, wenn auch geringgradigen funktionellen Läsion (Tabelle 11, Fall 20, auch 17 in der ersten Zeit der Behandlung) verknüpft sein kann, also bisweilen mehr ein sekundäres Begleitsymptom bildet. Andere Fälle, wie z. B. Fall 8, Tabelle 11, zeigen ähnliche Restalbuminurie, auch Zylindrurie, sowie zeitweise leichte Blutdruckerhöhung, die allerdings durch Ausschaltung nervöser Einflüsse herabgesetzt werden konnte. Dieser Patient wurde 17 Monate insgesamt in 7 Lazaretten behandelt, ohne dass man sich entschliessen konnte, ihn definitiv zu entlassen, weil man stets mit einer vielleicht noch besserungsfähigen Nephritis rechnete. Mehrfache diesbezügliche Untersuchungen brachten mir den sicheren Beweis, dass die Eiweissausscheidung in diesem Fall zum grössten Teil eine orthostatische war. Es bestanden auch Symptome konstitutioneller Minderwertigkeit. Trotzdem hätte ich ohne genaue Funktionsprüfung Bedenken getragen, einen solchen Fall schlechthin als günstig zu beurteilen. Hier ergab Wasser- und Konzentrationsversuch, Ambard'sche Zahl und damit in

1) l. c.

Uebereinstimmung eine Bilanzprüfung mittels Harnstoffbelastung nicht die mindeste Nierenfunktionsstörung[1]).

Es ist keine Frage, dass uns in ähnlichen Fällen neben den übrigen Hilfsmitteln vor allem die Konstantenbestimmung häufig ein sichereres Urteil abgeben lässt, wenigstens soweit wir überhaupt aus zeitweiligen Untersuchungsbefunden prognostische Schlüsse ziehen können. Erst fortlaufende Harnstoffbestimmung vermag uns in solchen Fälle, Jahre bis Jahrzehnte lang ausgeführt, auch ein objektives Kriterium zu geben, das doch neben der klinischen Beobachtung sehr erwünscht wäre, damit endlich einmal völlige Klarheit darüber geschaffen wird, ob auch nur ein Teil dieser Fälle mit residual orthotischer postnephritischer Albuminurie zu fortschreitenden Nierenveränderungen bzw. leichter zu Neuerkrankungen neigt als andere völlig ausgeheilte Fälle. Einstweilen dürfen wir für die nicht selten auch im Zivilleben zu treffenden schwierigen und bedeutsamen Entscheidungen, die oft wesentlich in die sozialen Verhältnisse dieser Kranken mit fraglicher gutartiger Albuminurie eingreifen, in der Bestimmung des hämorenalen Index der Harnstoffausscheidung eine wesentliche Bereicherung unseres diagnostischen Rüstzeuges begrüssen.

Anhangsweise will ich an einigen Beispielen von Nephrosen bzw. Glomerulonephritiden, die eine starke nephrotische Komponente aufweisen, die Ergebnisse der Konstantenbestimmung erläutern. Zu letzterer kombinierten Gruppe gehören nach dem ganzen klinischen Bild Fall 20 der Tabelle 11 sowie die beiden ersten Fälle der folgenden Tabelle 12. Dafür spricht der Befund von Hämaturie und die leichte Blutdrucksteigerung. Alle angeführten Fälle befanden sich im anhydropischen Stadium, eine gewisse Tendenz zu flüchtigen Oedemen blieb aber erhalten.

Tabelle 12.

Chronische bzw. klinisch fast ausgeheilte Nephrosen.

| Name | Blutharnstoff (mg/pCt.) | Urinharnstoff (g/pCt.) | Ambard'sche Zahl | Blutdruck (mm Hg) | Eiweiss (pM.) | Sediment | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Fr. J. | 31 | 2,21 | 0,058 | 150/90 | 2 | Einzelne rote gran. Zyl. ++ Lipoide ++. | Seit 1 Jahr. |
| 2. Kind L., 14 Jahre | 24 | 0,37 | 0,081 | 145/90 | 8 | Einzelne rote Lipoide ++. | Seit 8 Monaten. |
| 3. We. | 20 | 0,23 | 0,073 | 140/90 | $^1/_4$ | 0 | 4× Schwangerschaftsnephr. |
| 4. St. | 24 | 0,49 | 0,062 | 110 | $^1/_4$ | 0 | 1× Eklampsie, vor 20 Jahr. Schwangerschaftsnephrose, nach Angina wahrscheinl. herdf. Glomerulonephritis vor 2 Jahren. |

1) Anmerkung bei der Korrektur: Eine Nachuntersuchung dieses Kranken $1^1/_2$ Jahre später bestätigte diese Auffassung. Bei einem Bluthanstofftiter von 14 mg/pCt. hatte er auch weiterhin eine normale Konstante von 0,067, im Urin Spuren Eiweiss, Blutdruck normal.

Aus Tabelle 12 geht in Uebereinstimmung mit den Beobachtungen anderer Autoren hervor, dass bei Nephrose die Stickstoffausscheidung gar nicht gestört zu sein braucht.

Bei Fall 2, Tabelle 12, einem 15jähr. Mädchen, ist der Blutdruckwert mit Sicherheit für eine Beteiligung des Gefässsystems zu verwerten. Das weitere Verfolgen des Verhaltens der Harnstoffausscheidung in solchen Fällen wird interessant sein. Fall 3 spricht dafür, dass häufige Wiederholungen nephrotischer Attacken auf Jahre hinaus ohne Einfluss auf die Harnstofffunktion der Niere bleiben können, selbst wenn sich, wie in Fall 4, nephritische (vielleicht nur herdförmige) Schädigungen aufpfropfen. All dies spricht für eine gewisse funktionelle Selbständigkeit des Bildes der Nephrose, die allerdings in den meisten Fällen mit einer Schädigung des Gefässapparates der Niere kombiniert vorkommt.

Für die funktionelle Untersuchung der primären Schrumpfniere erwies sich die Methode des hämorenalen Index ebenfalls als sehr lehrreich. Es besteht hier sowohl die Möglichkeit, den Einzelfall mitunter von Hypertonien ohne renale Beteiligung zu unterscheiden. Ferner zeigt sich die Bestimmung der Konstante für die Abgrenzung der einzelnen Stadien, der initialen von der progressiven Nierensklerose, verwertbar, deren mehr oder weniger allmähliche Entwicklung vielleicht durch jahrelange Beobachtungen mit dieser Methode viel deutlicher zu demonstrieren sein wird, als es uns jetzt schon nach klinischen Anhaltspunkten möglich ist. Eine Komplikation durch kardiale Insuffizienz tritt allerdings bei angiosklerotischer Schrumpfniere häufiger auf und behindert dann, wenigstens zeitweise eine eindeutige Bewertung der Konstantenbestimmung, ebenso wie in einem solchen Stadium kardiorenaler Insuffizienz eine einwandsfreie Abschätzung der renalen Störungen mit anderen Methoden der Nierenfunktionsprüfung unmöglich ist.

Mein diesbezügliches Material soll einer gesonderten Besprechung vorbehalten bleiben.

## Zusammenfassung.

Die Bestimmung des hämorenalen Index der Harnstoffausscheidung nach den von der Ambard'schen Schule gefundenen Gesetzen ist als ein prinzipieller Fortschritt auf dem Gebiete der Nierenfunktionsprüfung anzusehen.

Die Methode ist für den Nachweis einer Schädigung der wichtigsten Nierenfunktion, der Stickstoffausscheidung, den bisher gebräuchlichen überlegen. Sie ermöglicht auch eine annähernd quantitative Abschätzung des Funktionsausfalls der kranken Nieren. Die für die Berechnung des hämorenalen Index notwendigen Daten lassen sich an Kranken in kurzfristigen Untersuchungsperioden gewinnen, was dem Verfahren für seine Einführung in die Praxis sehr zustatten kommt.

Da die Ausscheidung der im Harnwasser gelösten harnfähigen Stoffe von einem Intaktsein des Wasserausscheidungsvermögens nicht zu trennen ist, erfordern alle Zustände eine kritische Berücksichtigung, in denen das Wasserausscheidungsvermögen der Niere gelitten hat. Ist dasselbe gut, so kann eine Schädigung der Konzentrationsfähigkeit der Niere für



Harnstoff in gewissem Sinne kompensiert werden, im umgekehrten Falle wird eine erheblichere Schädigung der Wasserausscheidung die gesamte Harnstoffausscheidung mit beeinflussen. Die Summe dieser beiden Schädigungen kommt in dem Wert der Ambard'schen Formel zum Ausdruck.

Selbstverständlich können neben renalen auch extrarenale, z. B. durch kardiale Stauungen bedingte Schädigungen der Wasserausscheidung den Wert der Ambard'schen Zahl nicht unberührt lassen. Im Stadium der kardialen Insuffizienz können wir aber aus leicht ersichtlichen Gründen auch von keiner anderen Methode einwandfreien Aufschluss über die lediglich einer renalen Funktionsstörung zuzuschreibenden Ausscheidungsstörungen erwarten.

Bei einem so komplexen Vorgang, wie der Nierentätigkeit, ist es kaum möglich, alle für die Nierenleistung bedeutsamen Momente in einer Formel zusammenzufassen. Wenn v. Monakow als idealere Lösung einen Quotienten ansehen würde, in dessen Zähler Durchblutungsgeschwindigkeit und Fassungsvermögen der Nierengefässe Berücksichtigung finden könnten, so ist dem natürlich zuzustimmen. Andererseits darf der Zirkulationsfaktor für die Harnstoffausscheidung, die doch ein echter sekretorischer Vorgang ist, meines Erachtens auch nicht überschätzt werden. Geringgradige zirkulatorische Schwankungen vermögen wohl die Nieren dank ihrer sekretorischen Leistungen auszugleichen. Auch bietet die besondere Berücksichtigung des Wertes der Harnstoffkonzentration in der Ambard'schen Formel einen gewissen Ausgleich.

Die grundlegende Bedeutung der sonst theoretisch und experimentell gut fundierten Ambard'schen Gesetze forderte zu einer weiteren Nachprüfung ihrer praktischen Verwertbarkeit für die Klinik der Nierenkrankheiten auf.

Die Schwankungen der Konstante beim Normalen oder, wie man besser sagen würde, beim klinisch Nierengesunden sind so unbedeutend, dass wir eine zuverlässige Basis für die Beurteilung pathologischer Abweichungen gewinnen können.

Als praktisch wichtiges Ergebnis hat sich für nicht ausgeheilte und chronische Glomerulonephritis ein mittels der Konstantenbestimmung möglichst frühzeitiges Erkennen einer relativen Niereninsuffizienz herausgestellt, schon in einem Stadium, in dem der Harnstoffspiegel des Blutes die normalen Grenzwerte noch nicht erreicht oder überschritten hat. Und zwar kann sich bereits ohne deutliche Azotämie eine Herabsetzung des Funktionswertes der Harnstoffausscheidung um 80 pCt. finden.

Bei der Bedeutung der Stickstoffausscheidung als hauptsächlichstes Kriterium einer Niereninsuffizienz bedarf es nicht der näheren Begründung, wie wichtig die Feststellung eines verschlechterten Konstantenwertes für die Prognose und in einem kompensatorisch noch reparablen Stadium für eine zielbewusste Behandlung dieser Fälle ist. Eine fortlaufende Bestimmung des hämorenalen Index ergänzt die klinische Beobachtung in objektiver Weise über die von Fall zu Fall wechselnde Verlaufsart.





Als weiteres schätzbares Hilfsmittel kommt die Bestimmung der Ambard'schen Zahl für die oft schwerwiegende Entscheidung in Frage, ob harmlosere Residualalbuminurien oder eine unvollkommene Ausheilung mit funktionellem Defekt vorliegt. Auch hier wird die Methode unsere Stellungnahme besonders für die jetzt gerade aktuelle militärärztliche Begutachtung der vielen nicht ganz ausgeheilten Feldnephritiden neben der Berücksichtigung des klinischen Gesamtbildes erleichtern.

Jedenfalls ist das Verfahren der Bestimmung des hämorenalen Index in der Beweiskraft seiner Ergebnisse für Vorhandensein und Grad einer nicht belanglosen Störung der Stickstofffunktion in solchen Fällen, wie aus unseren Untersuchungen hervorgeht, allen übrigen Funktionsprüfungen überlegen.

---





XII.

Aus dem k. k. mobilen Epidemiespital Nr. 16 (Kommandant: k. k. R.-A. i. d. R. Dr. Strisower) und dem k. k. bakteriologischen Feldlaboratorium Nr. 53 (Leiter: k. k. O.-A. Dr. Paul Klemperer).

# Zur Klinik und Pathogenese der Ruhr.[1])

(Mit besonderer Berücksichtigung der rektoskopischen Befunde.)

Von

Dr. **E. Egan,** Dr. **P. Klemperer** und Dr. **R. Strisower.**

(Mit 5 Kurven im Text.)

## I. Rektoskopie.

Die massenhaft auftretenden ruhrartigen Darmerkrankungen haben seit Kriegsbeginn dem Kliniker wie dem Hygieniker grosse Schwierigkeiten bereitet. Die Frage, ob die Diagnose Ruhr erst durch den Nachweis der spezifischen Erreger oder bereits nach den klinischen Symptomen gestellt werden dürfe, war bald zugunsten des letzteren entschieden, als man erkannt hatte, dass unter den erschwerenden Verhältnissen des Feldes auch in ganz sicheren, durch die Autopsie bestätigten Ruhrfällen die Bakteriologie so oft versagte. Weit schwieriger, wenn nicht unmöglich, war jedoch die Beantwortung der Frage, ob spezifische Ruhr oder unspezifischer Darmkatarrh, und damit auch die Entscheidung, ob infektiös oder nicht, in jenen so häufigen Fällen, die die klassischen Symptome der Ruhr nicht in klarer Deutlichkeit aufwiesen. Hier blieb es meist dem subjektiven Ermessen des Arztes überlassen, die Krankheit als Ruhr oder bloss als unspezifischen Dickdarmkatarrh aufzufassen. Den Standpunkt, den manche Autoren [Quincke (1), Sternberg (2)] einnahmen, einer Unterscheidung zwischen Dysenterie und symptomatischer Ruhr, war ein Ausweg, der den praktischen hygienischen Bedürfnissen entsprach, dabei aber bewusst das Problem der sicheren Unterscheidung zwischen Ruhr und unspezifischem Darmkatarrh zurückstellte. Eine der Hauptaufgaben der vorderen Epidemiespitäler ist es, bei diesen so zahlreich eintreffenden Kranken mit möglichster Raschheit und Sicherheit die Differentialdiagnose zwischen Ruhr und unspezifischem Darmkatarrh zu stellen. Da die klinischen Symptome sich des öfteren nicht in voller Ausbildung vorfinden, die bakteriologische Diagnostik zu häufig versagt, die serologische Untersuchung gerade im Anfang der Krankheit nicht sehr viel Erfolg verspricht, zogen wir die Rektoskopie heran, um durch direkte Untersuchung — Besichtigung des erkrankten Organes — zu einer objektiven Kenntnis des Krankheitsprozesses zu gelangen und so vielleicht einen sicheren Anhaltspunkt für die Diagnose zu gewinnen.

1) Anmerkung bei der Korrektur: Vorliegende Arbeit war am 1. September 1918 abgeschlossen und wurde zu diesem Zeitpunkt dem Druck übergeben. Aeussere Gründe verhinderten ihr Erscheinen bisher.



Diese Methode wurde bereits vielfach von Singer (3, 4, 5) und Matthes (6, 7) bei der Ruhr empfohlen.

Wir haben im Verlaufe des Jahres 1917 und des ersten Halbjahres 1918 sämtliche eingelieferten Kranken mit ruhrähnlichen Symptomen der rektoskopischen Untersuchung unterzogen und bedienten uns bei der Untersuchung des Rektoskops nach Foges, verwandten meist den mittleren Tubus (15 cm Länge). Die Untersuchung ist in der Hand des Geübten eine leichte und bereitet dem Kranken keine Schmerzen, geschweige denn, dass sie Gefahren in sich birgt, selbst bei schwerst verändertem Dickdarm. Der Wert der Untersuchung wird von vornherein dadurch eingeschränkt, dass sie den Einblick nur auf den untersten Teil des Rektums gestattet, erschwert wird sie durch den Mangel des stereoskopischen Sehens, was sich namentlich bei der Erkennung von Niveaudifferenzen oft unangenehm geltend macht. Während der Untersuchung wurde das Sekret der Schleimhaut direkt zwecks bakteriologischer Untersuchung auf Drigalskiplatten ausgestrichen.

Unsere Untersuchungen, deren Gesamtzahl sich auf über 1000 beläuft, erstreckten sich 1. auf Kranke, die alle Symptome der Ruhr in voller Deutlichkeit aufwiesen, 2. auf solche, bei denen bei der Truppe die Diagnose „Ruhrverdacht" gestellt worden war, die aber zur Zeit der Einlieferung ins Spital nicht das klare Bild der Ruhr darboten. Viele Patienten wurden während der Dauer ihres Spitalsaufenthaltes mehrmals der rektoskopischen Untersuchung zugeführt. Die vorliegenden Ausführungen stützen sich auf die Befunde bei 260 Patienten, die in einem bestimmten Zeitraum ins Spital aufgenommen worden waren und als Ruhrkranke geführt wurden. Ueberblicken wir die beobachteten rektoskopischen Bilder, so ergibt sich von selbst eine Einteilung derselben in 4 Formen.

In der ersten Form, die wir in 109 Fällen gesehen haben, bietet sich dem Untersucher folgendes Bild:

Die Schleimhaut ist geschwollen, mehr oder weniger stark gerötet, mit reichlicher serös-schleimiger Sekretion. Häufig sieht man auch in der diffus geröteten Schleimhaut punkt- und streifenförmige Blutungen, die sich nicht wegwischen lassen. Nicht zu verwechseln mit solchen sind frische Blutungen, die beim Einführen des Rektoskops oder beim Abtupfen der besonders leicht verletzbaren Schleimhaut entstehen können. Diesen Befund haben wir sowohl in Fällen mit ausgesprochenen Ruhrsymptomen als auch bei Kranken, bei denen die kurze Dauer und die milden Erscheinungen der Erkrankung eher an einen Darmkatarrh denken liessen. In 43 Fällen wurden in den Abstrichen von der Schleimhaut Bazillen vom Typus der Mannit vergärenden, in 7 der Mannit nicht vergärenden (Shiga Kruse) Dysenterie gefunden. In 30 Fällen ergab die Agglutination des Krankenserums mit Mannit vergärenden Stämmen ein positives Resultat. In 29 Fällen war sowohl die bakteriologische als auch die serologische Untersuchung negativ. Prozentuell verteilen sich daher die Ergebnisse der bakteriologisch-serologischen Diagnose bei der Form I folgendermassen: Bakteriologisch positiv 46 pCt., serologisch positiv 27,5 pCt., negativ 26,5 pCt.

In 63 Fällen erhoben wir folgenden Befund (Form II):

Die Schleimhaut ist mehr oder weniger stark gerötet, jedoch trocken und glanzlos mit unebener Oberfläche. Durch die Bezeichnung matt, samtartig, grob chagriniert wird der Grad dieser Veränderung der Oberfläche am besten wiedergegeben. Meist fehlt die reichliche Sekretion, es lässt sich nur schwer mit der Oese der zähe, festaufliegende Schleim abstreifen. Diesen Befund erhoben wir gleichfalls bei klinisch sicheren Ruhrfällen als auch bei Kranken, bei denen die klinische Diagnose zwischen Ruhr und Darmkatarrh schwankte, und zwar meist bei solchen, die erst Ende der ersten Krankheitswoche ins Spital eingeliefert worden waren. In mehreren Fällen sahen wir diese Form bei der zweiten Untersuchung von Patienten, deren Befund anfangs der Form I oder den später zu besprechenden Formen III und IV entsprochen hatte.

In 25 Fällen wurden Mannit vergärende, 11 mal Mannit nicht vergärende Dysenteriebazillen gefunden. Die Agglutination mit Mannit vergärenden ergab in 11 Fällen ein positives Resultat. 16 mal blieb die bakteriologische und serologische Untersuchung negativ. Das ist in Prozenten ausgedrückt: Bakteriologisch positiv 57 pCt., serologisch positiv 17,5 pCt., negativ 25,5 pCt.

In 42 Fällen begegneten wir folgendem Bild (Form III):

Beim Einführen des Rektoskops findet man den Tonus des Sphincter ani stark herabgesetzt, ja vollkommen fehlend, das Lumen des Darmes klafft, so dass der Tubus ohne Aufblasung leicht vorgeschoben werden kann. Die meist düsterrot gefärbte, prall geschwollene Schleimhaut weist in den frischesten Fällen kleienförmige weissliche Beläge auf den Schleimhautwulsten auf. Bei stärkerer Ausbreitung entstehen flächenhafte grauweisse, selten graubraune missfarbige Beläge, so dass grössere Bezirke der Schleimhaut bedeckt sind, bisweilen ist jedes eingestellte Gesichtsfeld derart verändert. Die Beläge lassen sich bald leicht abstreifen und hinterlassen dann nur oberflächliche Defekte, bald lassen sie sich mit einer starken Oese nur mit Gewalt entfernen, wobei in der Tiefe eine blutende Fläche zur Sicht kommt. Diese Veränderung fanden wir nur bei klinisch sicheren, schweren Ruhrfällen in den ersten Tagen der Erkrankung. Der bakteriologische Nachweis von Dysenteriebazillen gelang in 37 Fällen (17 mal Mannit vergärende Typen, 20 mal Shiga Kruse-Bazillen), die Agglutination mit Mannit vergärenden Stämmen war 5 mal positiv, das ist in Prozenten: Bakteriologisch positiv 88 pCt., serologisch positiv 12 pCt., negativ blieb kein Fall.

41 Fälle wiesen Form IV auf: Auch hier fehlt der Tonus des Sphinkters, das prall geschwollene Darmrohr klafft und es entleert sich während der Untersuchung sehr reichlich blutig-schleimig-eitriges Sekret.

Nach Wegwischen des Exsudats sieht man eine dunkelrote, grob granulierte, bisweilen himbeerartig aussehende Fläche, die selbst bei vorsichtigem Abtupfen leicht blutet. Die Kranken, bei denen wir diesen Befund erheben konnten, waren durchwegs klinisch sichere, schwere Ruhrfälle. Ausserdem sahen wir dieses Bild bei sämtlichen Patienten mit dem rektoskopischen Befund der Form III bei Untersuchung in einem späteren Zeitraume ihrer Erkrankung, wobei sich oft Bilder ergaben, die



einer Kombination von Form III und IV entsprachen. Die bakteriologische Untersuchung ergab folgende Resultate: 16 mal wurden Mannit vergärende Dysenteriebazillen gefunden, 12 mal Shiga Kruse. Die Agglutination mit Mannit vergärenden Stämmen war in 8 Fällen positiv, 5 mal war das Resultat der bakteriologisch-serologischen Untersuchung negativ. Das entspricht folgendem prozentuellen Verhältnis: Bakteriologisch positiv 68,5 pCt., serologisch positiv 19,5 pCt., negativ 12 pCt. Die Kranken mit Form III und IV wurden während der oft monatelangen Spitalsbehandlung mehrere Male rektoskopiert. Wir wollen daher die Befunde beschreiben, die wir im weiteren Verlaufe der Krankheit erheben konnten.

Form III geht im Verlaufe der zweiten Woche in Form IV über, was wir wohl mit Sicherheit daraus erschliessen können, dass wir beide Formen, wie schon erwähnt, oft nebeneinander oder nacheinander bei den gleichen Patienten sehen konnten. Nimmt die Erkrankung einen raschen günstigen Verlauf, so sehen wir nach etwa 4 Wochen ein Bild, das bis auf eine sehr reichliche Schleimsekretion fast vollkommen dem Bild der blassen, glatten, glänzenden, normalen Schleimhaut entspricht; schwindet in den weiteren Wochen auch diese Hypersekretion, so erscheint die Schleimhaut ohne jede Veränderung und unterscheidet sich, soweit das Rektoskop die Einsicht gestattet, gar nicht von der gesunden Schleimhaut. Dass in Fällen mit rekrudeszierendem Verlauf recht lange beide Formen nebeneinander bestehen, konnten wir bisweilen beobachten. Einen anderen Befund erhoben wir jedoch in mehreren Fällen mit protrahiertem Verlauf, bei denen die Schleim- und Eiterbeimengungen zum Stuhl monatelang anhielten. Die schweren Veränderungen der Schleimhaut sind mehr oder weniger zurückgegangen, man sieht jedoch auf Druck mit dem Rektoskop an zahlreichen Stellen stecknadelkopf- bis linsengrosse Eiterpfröpfe vordringen, ein Bild, das an die Angina lacunaris erinnert. Bisweilen sieht man auch ausser solchen vordringenden Eiterpfröpfen an anderen Stellen glasige, gallertartige Klümpchen vortreten. Wischt man die Pfröpfe weg, so sieht man bei genauester Beobachtung eine ganz kleine, höchstens stecknadelkopfgrosse Stelle. Diesen Befund erhoben wir häufig im Heilungsverlauf der Form III und IV, mehrere Male sahen wir jedoch auch Form II kombiniert mit solchen Eiterpfröpfen.

Wenn wir nun die Frage beantworten wollen, inwieweit diese rektoskopischen Befunde die Diagnose Ruhr gestatten, so ist es klar, dass die Formen III und IV ohne weiteres als Ruhr anzusehen sind. Das rektoskopische Bild entspricht ja vollständig dem anatomisch wohlbekannten Bild der Enteritis crouposa und Enteritis ulcerosa, wie wir es von Sektionen akuter und subakuter Dysenterie her kennen. Sublimatvergiftung, Urämie, die auch die gleichen Veränderungen hervorrufen können, kommen für das hier vorliegende Material natürlich nicht in Betracht. Der hohe Prozentsatz der Fälle, in denen der Nachweis von Dysenteriebazillen gelungen ist, ist ein weiterer Beweis dafür, dass alle Fälle, die diesen rektoskopischen Befund aufweisen, Dysenterie im engeren Sinne sind. Wir können daher Form III als diphtheritische Ruhr, Form IV als ulzerös-eitrige Ruhr bezeichnen. Entsprechen somit die beschriebenen Bilder bei der Rektoskopie vollkommen dem Obduktionsbefund der



bazillären akuten und subakuten Ruhr, so erinnerten uns die beschriebenen Eiterpfröpfe, die wir wiederholt beobachteten, an Bilder, die wir vom Obduktionstisch als Colitis cystica kennen. Ob es sich bloss um oberflächliche Zystenbildung (Orth) oder um tiefergreifende Drüsenwucherungen (Löhlein) mit folgender Vereiterung handelt, können wir natürlich mangels Obduktionsbefunde in solchen Fällen nicht entscheiden. Besonders bemerkenswert erscheint uns vor allem das häufige Vorkommen dieses Befundes auch in klinisch nicht schweren, doch protrahierten Fällen.

Der Wert der rektoskopischen Untersuchung bei den schweren Ruhrformen besteht also darin, dass wir die tatsächlich vorhandenen schweren Veränderungen des Enddarmes kennen lernen und den Ablauf des Krankheitsprozesses verfolgen können, woraus sich wertvolle Richtlinien für die Klinik und Therapie ergeben; die bakteriologische Diagnostik gewinnt sehr viel durch die Methode des direkten Ausstreichens. Die Diagnose Ruhr hätte in diesen schweren Krankheitsfällen natürlich auch ohne die rektoskopische Untersuchung gestellt werden müssen.

Schwieriger zu entscheiden ist die Frage, inwieweit der Befund der Formen I und II für die Diagnose Ruhr verwertbar ist.

75 pCt. aller Fälle erscheinen durch das Ergebnis der bakteriologischen und serologischen Diagnose als Dysenterie gesichert. Sind wir berechtigt, die restlichen 25 pCt. ätiologisch gleichzustellen und damit auszudrücken, dass alle Fälle mit dem erwähnten rektoskopischen Befund als Dysenterie im engeren Sinne anzusehen sind? Diese Frage glauben wir bejahen zu können, und geben die Schuld der verhältnismässig geringeren Ausbeute der bakteriologisch-serologisch positiven Befunde der bekannten Unzulänglichkeit dieser Methodik.

Aus äusseren Gründen konnten wir gerade bei den leichten Formen nur einmal die rektoskopische Untersuchung (dadurch auch den direkten Ausstrich auf Drigalskiplatten) vornehmen, wodurch das bakteriologische Resultat beeinträchtigt wurde. Gelang uns doch sogar bei schwerer, diphtheritischer Ruhr des öfteren erst beim dritten oder vierten Ausstrich die Dysenteriebazillen zu züchten. Auch die serologische Methodik versagt nach unserer Erfahrung in 20 pCt. aller Fälle; es ist selbstverständlich, dass gerade die leichten, schnell verlaufenden Ruhrerkrankungen in diese Zahl fallen.

Wir sind wohl überzeugt, dass eine katarrhalisch - hämorrhagische Entzündung des Dickdarms auch andere bakterielle und chemische Schädlichkeiten hervorrufen können, doch glauben wir diese Befunde hauptsächlich bei der Dysenterie vorzufinden aus folgenden Gründen: Bei Hunderten sicherer Darmkatarrhe, die wir in gleichem Zeitraum behandelten und rektoskopierten, haben wir meist nur eine leichte Rötung mit etwas vermehrter Schleimsekretion beobachten können, bloss in 5 Krankengeschichten ist ein Befund entsprechend der Form II vermerkt; diese Fälle als Darmkatarrh zu führen, bewog uns das Fehlen jeder klinischen Symptome der Ruhr (auch in der Anamnese) und der negative Ausfall der bakteriologisch - serologischen Untersuchung. Drücken wir das hier Gesagte nochmal in Zahlen aus, so ergibt sich: in 75 pCt. aller Fälle mit dem rektoskopischen Befund der akuten katarrhalischen Ruhr waren



die Dysenteriebazillen die Erreger, dagegen boten bloss 2 pCt. der sicheren unspezifischen Darmkatarrhe ein ähnliches rektoskopisches Bild.

Aus den angeführten Gründen glauben wir uns berechtigt, diesen rektoskopischen Befund als fast ausschliesslich der Dysenterie angehörig zu betrachten.

Andererseits fanden wir bei ganz vereinzelten Fällen mit nur leichter Rötung der Schleimhaut Dysenteriebazillen und zwar hauptsächlich bei Kranken, die bei der Einlieferung ins Spital keine typischen Ruhrsymptome aufwiesen, jedoch ganz sichere Ruhranamnese gaben. Dies ist eben die Grenze der Leistungsfähigkeit der rektoskopischen Untersuchungsmethode; in diesen Grenzfällen wird einzig und allein die Bakteriologie und Serologie die Diagnose sichern.

Jedenfalls kommen wir durch genaue Sortierung der rektoskopischen Befunde der wirklichen Zahl der Ruhrfälle erheblich näher, als durch die klinische Bearbeitung oder durch die bakteriologisch-serologische Diagnostik allein.

## II. Klinik der Ruhr.

Die Symptomatologie der Ruhr war schon vor dem Kriege zur Genüge bekannt und wurde durch die vielen Veröffentlichungen während der vier Kriegsjahre noch vielfach ergänzt, so dass es misslich erscheint, ausführlich dieses Thema zu behandeln. Wir bemühten uns in der vorliegenden Arbeit, weniger bekannte oder strittige Fragen auf Grund unseres Materials zu bearbeiten, wollen daher aus der Klinik der Ruhr nur einige uns wichtig erscheinende Punkte herausgreifen.

Die geläufige Einteilung der Ruhr entspricht dem praktischen Bedürfnis, die Prognose in bezug auf die Schwere und Dauer der Erkrankung zu stellen. Die allgemeinste Fassung, wie sie in die Lehrbücher aufgenommen wurde, in akute und chronische Ruhr, erfuhr bei den meisten Autoren eine Erweiterung. Die akute Ruhr wurde nach der Schwere des Krankheitsbildes in leichte, mittelschwere und schwere Form geteilt. In letzter Zeit hat Galambos nach dem Symptomenbild noch die choleriforme und hydrämische Dysenterie unterschieden. Wenn wir bei unserem Material (die Kranken wurden meist zwischen dem zweiten und achten Krankheitstag von der Front eingeliefert) versuchten, aus dem Bild bei der Aufnahme die Prognose in bezug auf den weiteren Verlauf zu stellen, so gelang es nur in den allerseltensten Fällen. Am leichtesten war die Beurteilung der schweren Krankheitsformen mit Allgemeinstörungen, wie Fieber, Tachykardie, Abmagerung, Appetitlosigkeit mit bedrohlichen Lokalsymptomen, wie unzähligen rein blutigen Stühlen, starken Tenesmen, Spasmen des Sphincter vesicae usw. Es ist selbstverständlich, dass man mit wochen- ja monatelangem Siechtum rechnen musste. Ganz unmöglich war jedoch die Prognose bei scheinbar auch schwer beginnenden Krankheitsformen mit unzähligen blutig-schleimigen Stühlen und hohem Fieber, jedoch ohne sonstige allgemeine Störungen. Zur grössten Ueberraschung sah man des öfteren diese Kranken binnen 10—14 Tagen vollständig genesen. Umgekehrt trotzten scheinbar leichte Erkrankungen mit wenigen Stühlen, denen Eiter und Blut beigemischt war, des öfteren



jeder Therapie und dauerten wochenlang, bis die tatsächliche Heilung eintrat. Erst die Rektoskopie und die damit gewonnene Einsicht in die pathologisch-anatomischen Veränderungen des erkrankten Dickdarms erlaubte meist, auch nicht immer, die richtige Einschätzung der Schwere der Erkrankung und eine möglichst objektive Einteilung der Dysenterieformen. Folgen wir nun den im vorhergehenden Abschnitte besprochenen rektoskopischen Befunden, so gibt wohl die diphtheritische Entzündung die schlechteste Prognose (Form III). Alle Patienten, bei denen am Anfang die ganze sichtbare Schleimhaut mit fest haftenden grauweissen Belägen bedeckt ist, der ganze Dickdarm wie ein starres Rohr aussieht, ein reichliches blutig-eitriges Exkret sich durch den schlaffen Sphincter ani entleert, bieten ein sehr schweres Krankheitsbild dar. Von Wichtigkeit ist es, zu betonen, dass anscheinend diese schwere pathologische Veränderung des Dickdarms sich ganz akut entwickelt, ohne dass ein leichteres Stadium vorangegangen wäre. Schon am zweiten bis dritten Krankheitstag waren die Veränderungen in ihrem vollen Umfange ausgebildet. Dem entspricht auch meist die schnelle Entwicklung der schweren klinischen Symptome: ständiger, quälender Tenesmus, unzählbare Entleerungen von rein blutigen oder blutig-eitrigen Massen, Erbrechen, hohes Fieber, Tachykardie. Nach den ersten acht Tagen sind gewöhnlich den blutigen Stühlen ganze Schleimhaut- und Fibrinfetzen beigemischt, als Zeichen der Abstossung der diphtheritischen Beläge. Die Schleimhaut imponiert dann im Rektoskop als eine wunde, tief gerötete und geschwollene Fläche mit reichlichem schleimig-eitrig-blutigem Sekret (Form IV). Wegen des mangelnden Appetits und grossen Wasserverlustes verfallen die Patienten und magern stark ab. Die Wasserverarmung ist kenntlich an den tief halonierten Augen im eingefallenen Gesicht, der trockenen Zunge, der trockenen Beschaffenheit der Haut und dem quälenden Durst. Täglich treten Fiebersteigungen auf, die des öfteren septischen Charakter haben; die schwersten Formen jedoch verlaufen afebril mit choleriformen Symptomen. Wir beobachteten zwei ähnliche Fälle. Die Krankengeschichte des einen (Pospisil, s. Nachtrag) sei hier wiedergegeben, da der rektoskopische Befund „Nekrose der Schleimhaut" durch die Sektion bestätigt werden konnte. Auch im zweiten Fall handelte es sich um einen ähnlichen anatomischen Befund. Es sei hier betont, dass jede Therapie bei den schwersten Erkrankungsformen versagt.

Tritt nicht in den ersten 14 Tagen unter Zeichen vollkommener Entkräftung und Herzschwäche (ungünstige Zeichen sind ständige Tachykardie und quälender Singultus) der Tod ein, so sieht man in der dritten Woche eine Wendung zum Besseren. In der überwiegenden Anzahl der Fälle waren wir erstaunt über die schnelle Heilungstendenz der so schwer geschädigten Dickdarmschleimhaut. Schon Ende der vierten, im Verlaufe der fünften Krankheitswoche hatte die Schleimhaut fast normales Aussehen ohne Geschwüre. Bloss eine leichte Schwellung und überreichliche Schleimsekretion erinnerten an die schweren Veränderungen. Dementsprechend besserte sich auch der Zustand der Kranken in der dritten Woche. Als erstes gutes Zeichen ist gewöhnlich die Wiederkehr des



Appetits zu verzeichnen. Die allgemeinen Symptome, wie Tachykardie, Fieber, Prostration und die Lokalsymptome, die zahlreichen blutig-schleimigen Stühle, Tenesmen schwinden. Der Tonus des Sphinkters nimmt wieder zu, die Entleerungen werden breiig, fäkulent. Die Kranken mit guter Körperkonstitution und Heilungstendenz können in 6—8 Wochen wieder vollkommen hergestellt sein. Bei einer grossen Anzahl von Fällen bleibt jedoch die Schleimhypersekretion und eitrige Beimengungen noch monatelang erhalten. Es handelt sich dabei um einen rektoskopischen Befund, wie wir ihn als protrahierte Form mit Zystenbildung beschrieben haben: leicht granulierte Schleimhaut mit Eiterpfröpfen, die sich aus den erweiterten Krypten auf Druck des Rektoskops entleeren. Es ist selbstverständlich, dass der Prozess verschiedene Ausdehnung und Intensität haben kann, dementsprechend ist das klinische Bild verschieden. Viele Kranke beobachteten wir in diesem Stadium monatelang (bis 8 Monate). Das Allgemeinbefinden war vorzüglich, sie hatten nach der schweren Ruhr 15—20 kg an Gewicht zugenommen, vertrugen jede Kost, bloss die öfters wiederkehrenden Beimengungen von Schleim und Eiter zum ganz geformten Stuhl zeigten an, dass die Krankheit nicht völlig zur Ausheilung gelangt ist. Da es uns wiederholt gelungen ist, aus dem Schleim Dysenteriebazillen zu kultivieren, so muss man diese Kranken als chronische Ruhrkranke bezeichnen, trotz des guten Allgemeinbefindens. Tritt die Heilung der geschwürigen Schleimhaut nicht vollkommen ein, bleiben vereinzelte sichtbare Geschwüre zurück, wird noch die Schleimhaut des Zökums mitergriffen, magern die Patienten stark ab, hören die Blut- und Schleimbeimengungen zum diarrhoischen Stuhl eigentlich nie vollkommen auf, dann haben wir das bekannte schwere Bild der chronischen Ruhr vor uns. Die klinischen Bilder sind zur Genüge jedem Spitalsarzt an der Front bekannt, wir wollen sie deshalb hier nicht näher beschreiben. Endlich gehört noch in diese Gruppe die von Galambos so genannte hydrämische Ruhr. Es sind dies meist chronische Ruhrfälle, bei denen neben wochenlangen Diarrhoen und Abmagerung eine besondere Neigung zu Oedemen auffällt. Die Wassersucht kann ganz enorme Grade erreichen und zu Aszites, Pleuritis, Anasarka führen. Zwei einschlägige Fälle hat einer von uns schon im Sommer 1916 beschrieben und Obduktionsbefunde gebracht [Strisower (11)], welche die klinischen Befunde bestätigten, dass es sich hierbei weder um eine Komplikation von seiten der Niere noch des Herzens handelt. Als Ursache der Oedeme wurde damals eine stets vorhandene sekundäre Anämie und Läsion der Gefässe angenommen, wie sie Weltmann (12) für die Oedeme der Rekurrenskranken verantwortlich macht. Inzwischen sind viele Arbeiten über Kriegsödeme erschienen [auch über den Zusammenhang der Ruhr mit Oedembildung von Rumpel (13)], die mit gutem Grund eine mangelhafte qualitative Zusammensetzung der Nahrung (Ueberfluss an Kohlenhydraten in breiig-flüssiger Form mit viel Kochsalz zubereitet) zur Erklärung dieser Erscheinung heranziehen. Es wäre möglich, dass auch bei der hydrämischen Ruhr ähnliche Ursachen mitspielen, ist doch die Nahrungsaufnahme durch die Diarrhoen meist schwer beeinträchtigt, ihre Ausnützung mangelhaft, auch wird des öfteren eine einseitige Ernährung





mit Mehlspeisen und Mehlsuppen vorgezogen. Seitdem wir auch bei der chronischen Ruhr gemischte Kost in entsprechender Form verabreichten, sahen wir die hydrämische Ruhr und die so oft betonte Oedembereitschaft der Ruhrkranken viel seltener. Endlich kann auch als unterstützendes Moment der vorgebrachten Hypothese herangezogen werden, dass gerade die Kriegsgefangenen mit ihrem schlechten Ernährungszustand besonders zur hydrämischen Ruhr neigen (s. Rumpel). Bevor wir diese kurze, fast schlagwortartige Beschreibung dieser schweren Ruhrformen verlassen, soll hier besonders betont werden, dass bakteriologisch sowohl die Mannit vergärenden, als auch nicht vergärenden Stämme als Krankheitserreger gefunden wurden, allerdings waren die Krusebazillen häufiger als die anderen Typen (s. Rektoskopie).

Wenden wir uns nun den leichtesten Formen der Ruhr zu, so tritt an uns vor allem die Frage der Abgrenzung gegen unspezifische Darmkatarrhe heran. Es handelt sich um Kranke mit wenig oder gar nicht gestörtem Allgemeinbefinden, mit geringen Leibschmerzen, mit 5—6 diarrhoischen Entleerungen im Tag mit wenig Schleim; 2—3 mal beobachtet man blutig-schleimige Stühle. Die Temperatur ist meist gar nicht oder nur am ersten Tag leicht erhöht. Objektiv ist bei den Kranken nichts Abnormes zu finden, meist besteht nur eine leichte Druckempfindlichkeit des Sigmoideums. Rasche, spontane Heilung in 5—6 Tagen ist der gewöhnliche Ausgang. Da auch rektoskopisch meist kein eindeutiger Befund erhoben werden kann — das gewöhnliche Bild ist leicht gerötete Schleimhaut mit etwas vermehrter Schleimsekretion —, so ist die Abgrenzung gegen unspezifische Darmkatarrhe sehr schwierig. Solche Fälle, die im Verlaufe jeder Epidemie in grosser Anzahl auftreten, sind sicher als Ruhr zu bezeichnen, werden sie sporadisch beobachtet, so ist die Diagnose nicht leicht. Die bakteriologischen und serologischen Befunde werden in einer Anzahl der Fälle Klärung bringen.

Ist der rektoskopische Befund eindeutig, findet man das Bild der katarrhalisch-hämorrhagischen Entzündung: gerötete, mässig geschwollene, aufgelockerte Schleimhaut, mit reichlicher serös-schleimiger oder serösblutiger Sekretion, dann ist die Zugehörigkeit zur Ruhr sichergestellt. Auch klinisch ganz leicht verlaufende Fälle findet man darunter; meist handelt es sich jedoch um Erkrankungen, die viel stürmischer beginnen. Es werden anfangs sehr zahlreiche blutig-schleimige Stühle unter mässigen Tenesmen entleert. Das Aussehen der Patienten ist blass, die Wangen etwas eingefallen. Die Untersuchung der Organe ergibt meist einen geringen objektiven Befund, die Zunge ist leicht belegt, etwas trocken, die Kreislauforgane normal, Puls wenig beschleunigt, meist der Temperatur entsprechend, die in den ersten Tagen erhöht ist, ja manchmal bis 39 und 40 Grad ansteigt. Das Abdomen ist eingesunken, im Unterbauch, besonders in der linken Darmbeingegend druckempfindlich. Die Leukozytenzahl, wir zählten nur in wenigen Fällen, die mit hohem Fieber eingeliefert wurden, fanden wir erhöht bis 24 000. Der weitere Verlauf gestaltet sich verschieden, entsprechend der Ausbreitung der Erkrankung und der Heilungstendenz der Schleimhaut. Auch die ganz stürmisch beginnenden



Ruhrfälle können überraschend schnell in Heilung übergehen; man sieht dann schon nach 3—4 Tagen wieder breiige Stühle, die bei entsprechender Diät in weiteren 6—8 Tagen normal werden. Die Dauer der Erkrankung schwankt somit zwischen 2—3 Wochen. Doch ist der so günstige Ausgang nur in einem kleinen Teil der Fälle zu verzeichnen.

Gewöhnlich tritt die Heilung, wenn keine Komplikationen von seiten des Magens und Dünndarms hinzutreten, in 4—6 Wochen ein. Anders gestaltet sich der Verlauf in den Fällen, in denen die Dickdarmschleimhaut stärker ergriffen erscheint und nicht vollkommen restituiert wird. In der zweiten Woche sieht man die Zeichen eines mehr subchronischen Verlaufes. Die Schleimhaut ist mehr oder weniger granuliert, gerötet; auch hier beobachtet man manchmal erweiterte Krypten, aus denen sich Eiter- und Schleimpfröpfe entleeren. Die Erkrankung hat dann denselben Verlauf, wie die weiter oben beschriebene milde Form der chronischen Ruhr.

Des öfteren wird bei den verschiedenen Formen der Ruhr durch Komplikationen von seiten des Magens und Dünndarms die Genesung hinausgeschoben. Die Stühle werden in der zweiten bis dritten Woche nicht normal, sondern bleiben dünnbreiig mit Schleimbeimischung in feiner Verteilung und zeigen das bekannte Bild der Gärung oder der Eiweissfäulnis. Dass hierbei die Anazidität eine wichtige Rolle spielt, sieht man des öfteren an den unverdauten Muskelresten. Bei etwa 50 Fällen dieser Gruppe ergab die Magenausheberung in 46 pCt. eine vollkommene Anazidität. Die Entscheidung, ob es sich bei der akuten Ruhr um eine Miterkrankung des Magens und des Dünndarms handelt, oder ob die Disposition zur Ruhr durch die Anazidität und durch gastrogene Störungen gegeben wird [Porges (14)], ist schwer zu fällen. Nach den vielen Befunden von Anazidität, die wir auch bei anderen Erkrankungen nachweisen konnten, wäre die letztere Annahme wahrscheinlicher. Jedenfalls führt die Anazidität und die Miterkrankung des Dünndarms zu langwieriger Rekonvaleszenz.

Die wiederholt ausgeführten Rektoskopien bestätigten die Annahme, dass der Lokalprozess im Dickdarm abgeheilt ist, höchstens findet man eine vermehrte Schleimsekretion. Da wir über keine Sektion in diesem Stadium der Erkrankung verfügen, so kann auch die Frage nicht entschieden werden, ob es sich nur um eine funktionelle Sekretionsstörung des Dünndarms handelt oder ob gröbere anatomische Veränderungen das Substrat des klinischen Bildes abgeben. Dieses Krankheitsbild dürfte der von Kaufmann und Schmidt (15) beschriebenen dyspeptischen Form der chronischen Ruhr entsprechen. Es bleibt dahingestellt, ob bei genauer Fassung des Begriffes Ruhr der Name chronische Ruhr für alle diese Formen passt oder ob es sich bei einem Teil der Kranken um eine Nachkrankheit im Gefolge der Ruhr handelt, um eine dyspeptische Störung des Magens und Dünndarms. In dieser kurzen Zusammenstellung haben wir versucht, die hauptsächlichen Formen der Ruhr, die wir an unserem Krankenmaterial gesehen haben, herauszuheben und in Einklang mit den erhobenen rektoskopischen Befunden zu bringen.





Der Uebersicht halber sei eine Rekapitulierung erlaubt:

Akute Ruhr.

I. Diphtheritische Form:

a) Ausgang in Heilung. Dauer 1—3 Monate, wenn keine Komplikationen eintreten.

b) Ausgang in die leichte Form der chronischen Ruhr. Ohne schwere Allgemeinerscheinungen (Bildung von Zysten und Eiteransammlung in den Krypten).

c) Ausgang in die schwere Form der chronischen Ruhr, die nach dem Vorschlag von Kaufmann und Schmidt chronisch-ulzerös benannt werden soll.

d) Ausgang in den Tod schon im akuten oder subakuten Stadium.

II. Katarrhalisch-entzündliche Form:

a) Ausgang in Heilung, bei der $\alpha$) leichtesten Form in 6—14 Tagen, $\beta$) mittelschweren Form in 4—6 Wochen.

b) Ausgang in die leichte Form der chronischen Ruhr wie sub Ib.

c) Ausgang in die dyspeptische Form der chronischen Ruhr (auch bei der diphtheritischen Form beobachtet).

Somit würden wir bei der chronischen Ruhr die oben beschriebenen drei Formen unterscheiden; die spastisch-perikolitische Ruhr (Kaufmann-Schmidt) hatten wir keine Gelegenheit zu beobachten.

Noch einige Worte zur Symptomatologie und den von uns beobachteten Komplikationen der Ruhr. Das Fieber tritt meist am Anfang der Ruhr auf, ausgenommen die leichtesten und schwersten Erkrankungen. Man beobachtet des öfteren 38—40 Grad in den ersten zwei Tagen, dann kehrt die Temperatur zur Norm zurück; bei den diphtheritischen Formen dauert es meist 10—20 Tage, also solange die Schleimhaut noch geschwürig ist. Selten handelt es sich um eine Kontinua (dann ist die Prognose ernst, besonders wenn gleichzeitig ausgesprochene Tachykardie besteht), meist um remittierendes septisches Fieber mit normalen Frühtemperaturen. Sonst sieht man des öfteren im Verlaufe jeder Ruhr unregelmässige Fieberzacken, die wahrscheinlich Retention von Entzündungsprodukten oder Resorption von fiebererzeugenden Substanzen vom erkrankten Darm zur Ursache haben. Aehnlich wie Jakoby (16) beobachteten auch wir in der dritten Woche oft eine Fieberzacke, für die kein Anhaltspunkt zu finden war. Jedenfalls konnte kein Diätfehler, keine Verschlimmerung des Befindens dafür verantwortlich gemacht werden. Seine Hypothese ist nicht von der Hand zu weisen, dass es sich dabei um einen Zusammenhang mit den immunisatorischen Vorgängen im Körper handelt.

Von den vielen Komplikationen, die wir gesehen haben und die allgemein bekannt sind, seien nur die Gelenkserkrankungen hervorgehoben. Leichtere Schmerzen in den Gelenken treten des öfteren bei Kranken, die mit Serum behandelt werden, auf und sind als ein Teil des bekannten Bildes der Serumkrankheit aufzufassen. Viel ernster sind die schweren Gelenkserkrankungen, die mit Schwellung der Gelenke ohne Rötung der Haut einhergehen und mehrere Gelenke gleichzeitig befallen können. Dass



es sich dabei um andere Erreger, als beim akuten Gelenkrheumatismus handelt, erkennt man an dem vollkommenen Versagen der Salizyltherapie. Leider sind andere Antipyretika und Antianalgetika (Atophan) wie auch die spezifische Therapie (Vakzine) vollkommen unwirksam. Erleichterung bringt bisweilen die physikalische Behandlung (Heissluftbehandlung), doch sind die Erkrankungen sehr hartnäckig und können sich wochen- ja monatelang hinziehen. Da eine Lokalisation der Bakterien in den befallenen Gelenken nach der ganzen Pathogenese der Ruhr nicht anzunehmen ist, muss es sich um toxische Schädlichkeiten handeln. Möglicherweise werden wir beim Vertiefen unserer Kenntnisse über Toxizität verschiedener Ruhrstämme eine entsprechende antitoxische aussichtsvolle Therapie finden.

## III. Therapie.

Wie wir in der Klinik der Ruhr ausgeführt haben, ist es im Anfangsstadium der Krankheit des öfteren recht unsicher vorauszusagen, ob die Erkrankung schwer oder leicht und wie lange ihre Dauer sein wird. Diese Faktoren bedingen die Schwierigkeit der Beurteilung der Wirksamkeit der eingeschlagenen Therapie und involvieren die Pflicht, neue Mittel nur an sichergestellten, mittelschweren oder schweren Krankheitsfällen auszuprobieren; heilen doch die Leichtkranken bei Bettruhe und Diät ohne oder trotz der Therapie.

Die Frage der spezifischen Wirkung des antitoxischen Serums und der Vakzine ist aus den oben genannten Gründen gerade in den letzten Kriegsjahren so viel umstritten worden. Nun ist die Serumtherapie an und für sich nur bei ganz schweren Krankheitsfällen notwendig und so stellten wir uns die Frage: wie wirkt das Serum bei den allerschwersten, diphtheritisch-toxischen Formen der Ruhr? Vorausgeschickt muss werden, dass wir immer 50—60 ccm Kruse- oder polyvalentes Serum (geliefert vom serotherapeutischen Institut in Wien) intramuskulär oder öfters subkutan und zwar nur in den ersten Tagen nach der Einlieferung ins Spital gaben und die Injektionen 3—4 mal wiederholten. Wir müssen da eine zweifache Wirkung des Serums unterscheiden:

1. auf den anatomischen Prozess,
2. auf den Allgemeinzustand.

Ad 1. Eine lokale Wirkung des Serums auf die diphtheritische Entzündung und zwar sowohl des Kruseserums als auch des polyvalenten (bei den durch Mannit vergärende Stämme hervorgerufenen Erkrankungen) kann man nicht konstatieren. Die Abstossung der diphtheritischen Membranen geschieht nicht früher bei spezifischer Behandlung, sondern frühestens erst Ende der ersten, im Verlaufe der zweiten Woche wie bei der Mehrzahl der nicht behandelten Fälle (s. Krankengeschichte Soukota). Möglicherweise wird das Fortschreiten der diphtheritischen Entzündung sowohl in der Ausdehnung als in die Tiefe durch die Wirkung des Serums gehindert. Dies lässt sich nur an einem grossen Krankenmaterial mit viel Obduktionsbefunden entscheiden; vielleicht sprechen dafür die beigegebene Krankengeschichte von Salat, der ohne spezifische Behandlung noch am 41. Krankheitstage diphtheritische Beläge hatte, im Gegen-



satz dazu zeigte Nebozuk, der mit viel Seruminjektionen behandelt wurde, trotz der schwersten Erkrankung deutliche Heilungstendenz.

Ad 2. Die günstige Wirkung des Kruseserums auf das Allgemeinbefinden ist wohl unverkennbar. Bald nach der Injektion lassen die Schmerzen im Bauch und die Tenesmen nach, die Entleerungen werden seltener, wenn auch ihr Charakter sich nicht ändert, die Temperatur sinkt, mit ihr parallel der frequente Puls. Weniger deutlich und doch von den meisten Patienten angegeben, ist die Besserung des Allgemeinbefindens bei dem Gebrauch des polyvalenten Serums bei sog. atoxischer Ruhr. Auch wir versuchten es hier wiederholt mit normalem Pferdeserum und konnten auch bei dieser Therapie leichte Besserung konstatieren. Es ist möglich, dass das polyvalente Serum nicht starke antitoxische Eigenschaften hat und deswegen keinen besonderen Vorzug vor normalem Serum aufweist; hat doch Pribram (17) nachgewiesen, dass normales Ziegenserum in mässigem Grade gegen die Toxizität der Pseudodysenteriebazillen schützt. Es liegt auch nahe, die manchmal beobachtete günstige Wirkung des polyvalenten Serums in Analogie zu setzen mit dem bei vielen Infektionskrankheiten bestätigten guten Erfolg der unspezifischen Eiweisstherapie. Welche Erklärung auch richtig ist, wichtig bleibt es für den Kliniker, dass auch die schweren Dysenterieerkrankungen, die durch Mannit vergärende Stämme hervorgerufen sind, manchmal durch polyvalentes Serum in ihrem Allgemeinbefinden günstig zu beeinflussen sind.

Vom Prof. Paltauf beauftragt, versuchten wir die Vakzinetherapie[1]) wobei der Gedankengang zugrunde lag, hauptsächlich subakute und subchronische Fälle durch aktive Immunisierung schneller der Heilung zuzuführen, da bekanntlich das Serum nur im Anfangsstadium der Erkrankung wirksam ist und die Besserung nach der Injektion höchstens 2—3 Tage anhält. Es wurde sowohl von der Krusevakzine als auch von der polyvalenten Vakzine (atoxische Stämme allein oder mit toxischen gemischt) 1—3 ccm subkutan oder intramuskulär injiziert. In Uebereinstimmung mit anderen Autoren sahen wir nie nachteilige Folgen dieser Therapie. Es traten gewöhnlich geringe Schmerzen an der Injektionsstelle auf, hie und da eine mässige Rötung der Haut, nie Schwellung oder Fieber. Leider konnten am Krankenbett die theoretischen Voraussetzungen nicht bestätigt werden. Bei subakuten und chronischen Fällen blieb die Vakzinetherapie unwirksam. Dagegen konnte eine gewisse Wirkung der Vakzination bei akuten Fällen beobachtet werden, ähnlich wie sie ausführlich bei der Serumtherapie auseinandergesetzt wurde. Auch da geben die Patienten eine subjektive Besserung an, besonders bei toxischer Ruhr; der lokale Prozess blieb allerdings unbeeinflusst (s. Krankengeschichte von Slavik). Der Vollständigkeit halber sei hier noch erwähnt, dass sowohl bei der Beeinflussung der Bazillenausscheider als auch der Behandlung von Arthritis bei Ruhr die Vakzination versagt hat (s. Krankengeschichte von Fingyoszan). Zusammenfassend kann nach dem oben Gesagten die spezifische Therapie bei der Kruseruhr empfohlen

1) Die Vakzine wurden vom serotherapeutischen Institut in Wien geliefert.

werden, die durch Vakzination unterstützt wird (s. Krankengeschichte von Soukota). Man darf sich bloss nicht vorstellen, die schon vorhandene diphtheritische Entzündung schnell zur Heilung zu bringen.

Bei der medikamentösen Therapie muss die Behandlung der akuten Ruhr von der chronischen streng getrennt werden. Nach der Erfahrung, die sich auf Hunderte von Fällen stützt, und nach dem Ausprobieren von allen empfohlenen Mitteln, verwenden wir bei ganz frischen, leichten und mittelschweren Fällen (katarrhalisch-hämorrhagische Form) in den ersten 2—3 Tagen, solange der Stuhl aus den Entzündungsprodukten besteht, leichte salinische Abführmittel. Kalomel in kleinen Dosen ist in seiner Wirkung zu unsicher, in grösseren Mengen (über 0,2) direkt nachteilig. So verordnen wir immer Karlsbader Salz oder Magn. sulf. 10—30 g täglich in kleinen Mengen verteilt. Es wird dadurch die Retention von Eiter und Schleim verhindert; die Bettruhe, Thermophor und Diät tragen zur baldigen Besserung und Abklingen der akuten Symptome bei. Nach 2—3 Tagen, wenn die Stühle fäkulent werden, beginnt dann die lokale Therapie. Meist verwenden wir lauwarme Einläufe mit Zusatz von Tannin in sehr geringer Konzentration (etwa 0,5 g in 300 bis 400 ccm Wasser) oder Bismut. subnitr. Gleichzeitig bekommt der Patient per os nach dem Vorschlag von Ziemann Bismut. subnitr. (6—10 mal täglich 0,3—0,5 täglich).

In weiteren 5—6 Tagen erreicht man bei den Kranken 3—4 breiige Stühle, denen nunmehr selten und wenig Eiter beigemischt ist. Tritt keine Komplikation hinzu (Anazidität, Dünndarmkatarrh, spastische Obstipation), so genügt die hier skizzierte Behandlung und man erreicht bei sachgemässer diätetischer Therapie in weiteren 2—3 Wochen Heilung. Leider ist ein so glatter Verlauf nur in einem Drittel der ins Spital abgegebenen Fälle zu gewärtigen. In einer Anzahl von Fällen sieht man trotz sorgfältiger Behandlung diese Krankheitsform nicht vollkommen ausheilen, sondern in die Form IIb ausgehen (s. Klinik der Ruhr). Gegen diese Veränderungen der Schleimhaut ist die Therapie ziemlich machtlos. Sowohl die Vakzinetherapie, als auch die lokalen Eingriffe, Spülungen mit Bismut. subnitr., Zinc. sulf., Tierkohle, Tannin, Jodoform, Kalium hypermangan., erweisen sich ziemlich wirkungslos. Man gewinnt den Eindruck, dass Einläufe mit Argent. nitr. (in geringer Konzentration, höchstens $^1/_4$ pCt.), 2—3 mal wöchentlich verabreicht, noch am besten die Heilungstendenz des Körpers unterstützen. Der Allgemeinzustand der Kranken ist sonst recht gut, sie nehmen an Gewicht zu, bloss wegen der aus den Schleimbeimengungen des öfteren gezüchteten Dysenteriebazillen muss man sie oft monatelang noch in Behandlung behalten.

Die häufigste Ursache einer lang andauernden Diarrhoe nach Ablauf der akuten Ruhr ist die Anazidität und der komplizierende Dünndarmkatarrh. In diesen Fällen ist Azidolpepsin, eventuell auch Pankreon das wichtigste Rüstzeug unserer Ruhrtherapie, der Dünndarmkatarrh muss nach den bekannten Prinzipien behandelt werden. Des öfteren treten infolge einer spastischen Obstipation feste Stühle auf, die die noch nicht abgeheilte Dickdarmschleimhaut reizen. Bei solchen Ruhrkranken wird neben leichten Abführmitteln Atropin mit gutem Erfolg angewendet.



Zur Behandlung der schweren diphtheritischen Entzündung seien nur wenige Leitsätze angeführt: Serum oder Vakzine erwiesen sich, wie oben des breiteren auseinandergesetzt wurde, vorteilhaft. Gegen die Herzschwäche gaben wir Digipurat innerlich oder als Injektion. Innere Therapie ist in den ersten Tagen bei dem schwer bedrohlichen Zustand der Patienten vollkommen zwecklos. Die auch in anderen Fällen ohne Erfolg angewandte Bolus- oder Tierkohletherapie verbietet sich bei solchen Kranken infolge des leicht auslösbaren Brechreizes bei Zufuhr so grosser Mengen von Medikamenten von selbst. Im Einklang mit Galambos empfehlen auch wir in den ersten Tagen den Gebrauch von Narkotizis, vorzüglich Opium und Morphium. Nach den ersten 14 Tagen, nach Ablauf der akuten, schweren Symptome, ist die Behandlung analog der bei mittelschweren Formen der Ruhr.

Bevor wir nun die Besprechung der medikamentösen Therapie beenden, soll noch einmal betont werden, dass verschiedenste in der älteren und neuen Literatur angegebene Mittel, per os oder als Klysma (auch als Dauerklysma Enterokliner) verabreicht, gewissenhaft durchgeprüft würden, ohne dass ein besonderer Vorzug irgendeinem der Mittel nachgerühmt werden könnte. Deshalb wurden nur die wenigen Mittel, mit denen man vollkommen gutes Auskommen findet, erwähnt.

Die chirurgische Behandlung der Ruhr, Zökostomie oder Appendikostomie, wurde 5 mal und zwar bei chronischen Ruhrformen mit Geschwürsbildung und starker Abmagerung versucht. Leider starben alle Patienten. Bei einem trat eine Pneumonie hinzu, einer kam infolge einer Peritonitis im Anschluss an die Operation ad exitum, die anderen erholten sich nicht mehr trotz der gelungenen Operation, da der Prozess zu weit vorgeschritten war. Doch soll damit nichts gegen die chirurgische Behandlung gesagt sein. Das schwierige Problem bleibt die Indikationsstellung. Wir operierten nur die chronischen Ruhrfälle, die sehr herabgekommen waren und bei denen jede Therapie versagte. Möglicherweise wären die Erfolge günstiger gewesen, wenn man sich rechtzeitig zu dem operativen Eingriff entschlossen hätte. Es eignen sich eben nicht alle Fälle zur Operation. Ausschliessen wird man wohl jede akute Ruhr, auch wenn die Blutung aus dem entzündeten Darm sehr stark ist: wissen wir doch, dass bei Ruhigstellung des Darms durch Opium die Blutungen meist in den ersten Tagen aufhören. Weiters wird man jede chronisch-dyspeptische Ruhr ausschliessen, auch die ulzerösen Formen, wenn die starke Mitbeteiligung des Dünndarms wahrscheinlich ist. Handelt es sich jedoch sicher um eine chronisch-ulzeröse Form, ist das Allgemeinbefinden durch den Appetitmangel und die Blutarmut infolge der öfteren Blutbeimengungen zum Stuhl gestört, tritt starke Abmagerung infolge der anhaltenden Diarrhoen ein, dann soll man nicht mehr lange Zeit mit unnützen therapeutischen Versuchen verlieren, sondern sich bald zur Operation entschliessen, so lange noch die Entkräftung der Patienten nicht zu sehr vorgeschritten ist. Es ist die Zökostomie der Appendikostomie vorzuziehen, da die vollkommene Ruhigstellung des Dickdarms viel mehr Erfolg verspricht, als bloss die Möglichkeit einer Lokaltherapie, wie sie durch die Appendikostomie gegeben ist.

Für den günstigen Verlauf der Ruhr sind vor allem zwei Punkte von entscheidender Wichtigkeit:

1. schneller Abschub von der Front in ein gut ausgestattetes Spital,
2. die diätetische Behandlung.

Die sehr geringe Sterblichkeit (1 pCt.) bei unserem Material und die verhältnismässig kleine Zahl der schweren chronischen Ruhrkranken beziehen wir auf die günstige Lage des Spitales. Kaum 12 km von der Front entfernt nimmt es die meisten Kranken am 2.—5. Krankheitstage auf. Die Bettruhe und die Diät sind von ausschlaggebender Wirkung für den weiteren Verlauf der Ruhr. Nur bei schwerstkranken Patienten war das Hungern notwendig, wobei immer noch starker schwarzer Kaffee, Weinsuppe und Tee löffelweise zugeführt wurden. Alle anderen Ruhrkranken bekamen in den ersten Tagen dicke Schleimsuppen mit Ei, Reis-, Gries-, Milch- und leichte Mehlspeise, wie Semmelschmarren, Eierkuchen usw., auch weissen Kaffee, Tee und Zwieback. Sind die akuten Erscheinungen abgelaufen, also nach 3—8 Tagen, dann wird vorerst einmal, dann zweimal Fleisch, geschabt mit Kartoffelpüree, Kochsalat passiert, Spinat gereicht; dazu 200 g Weissbrot geröstet. Meist vertragen die Patienten Fleisch in fein verteilter Form vorzüglich. Dagegen sahen wir des öfteren bei lang andauernder kohlehydratreicher Kost Gärungsstühle auftreten. Im wesentlichen bekommen also die Patienten gemischte Kost in fein verteilter, gut verdaulicher Form. Stufenweise wird dann Käse, Sudfleisch, Braten, Sardinen, gewöhnliches, nicht passiertes Gemüse (Kartoffel, gelbe, rote Rüben usw.) angeordnet. Sind die Stühle längere Zeit schon vollkommen normal, dann wird das Weissbrot zuerst zur Hälfte, wenn dies gut vertragen wird, vollkommen durch das zellulosereiche Schwarz- (Kommis-) Brot ersetzt. Wird die gewöhnliche gemischte Kost ohne Beschwerden verdaut, dann können die Kranken wieder zur Truppe entlassen werden. Zu frühe Entlassung zur Truppe führt gewöhnlich zu einem Rezidiv, wenn nicht zu einem chronischen Stadium der Ruhr.

## IV. Epidemiologie.

Um die Epidemiologie der Ruhr im Kriege zu erfassen, mussten wir den Begriff der Ruhr möglichst scharf umgrenzen. Im Frieden standen die Untersucher abgeschlossenen Epidemien gegenüber. Die Erkenntnis des epidemiologischen Zusammenhanges gestattete es, Erkrankungen, die in der Schwere ihres Verlaufes stark differierten, doch einheitlich aufzufassen. Im Kriege dagegen sahen wir einerseits ausgebreitete Epidemien oder Massenerkrankungen in abgeschlossenen Gruppen, andererseits vorwiegend Einzelerkrankungen aus allen Bereichen der Front, die mit der Diagnose Ruhr in die Epidemiespitäler abgegeben wurden. Die verhältnismässig geringe Arbeitskraft der bakteriologischen Laboratorien brachte es mit sich, dass oft nur in einer geringen Zahl von Fällen der bakteriologische Nachweis der spezifischen Aetiologie erreicht werden konnte. Ausserdem fand gleichzeitig eine grosse Zahl von Kranken mit der Diagnose Darmkatarrh Aufnahme in die Spitäler, von denen kein kleiner Teil bei der klinischen Beobachtung ein der Ruhr sehr ähnliches Bild

darbot. Allgemeine Schädlichkeiten alimentärer oder klimatischer Natur, die unmittelbar vorhergegangen waren, mussten mangels jedes bakteriologischen Befundes als Ursache dieser massenhaften Darmerkrankungen angesehen werden. Diese beiden Umstände, das Versagen der bakteriologischen Diagnostik und die grosse Bedeutung der unspezifischen Schädigungen führten manchen Autoren dazu, unter dem Begriff der „klinischen oder symptomatischen Ruhr“ ruhrartige Darmerkrankungen mit ungeklärter Aetiologie allen bakteriologisch oder anatomisch als Dysenterie sichergestellten Krankheitsfällen gegenüberzustellen. Unsere Bemühung war es, durch Anwendung entsprechender Methoden der Klinik und des Laboratoriums in den Fällen symptomatischer Ruhr zu einer sicheren Diagnose zu kommen, ob es sich um echte Dysenterie oder um unspezifische Darmkatarrhe handelt. Durch die rektoskopische Untersuchung wurden in einem sehr beträchtlichen Teil charakteristische Unterschiede in den Veränderungen des Enddarmes gefunden, wie wir sie früher ausführlich beschrieben haben. Unter diesem derart gesichteten Material könnten wir so häufig spezifische bakteriologische Befunde erheben, dass wir eine Trennung der klinischen Ruhr von der Dysenterie nicht durchführen mussten. Wenn wir somit auch für eine möglichst scharfe Untersuchung zwischen Ruhr und unspezifischem Darmkatarrh eintreten, so sind wir doch von der engen Verknüpfung beider überzeugt. Wir kennen das Anwachsen von Darmerkrankungen während des Bewegungskrieges und in den Sommer- und Herbstmonaten. Als Ursachen müssen wir einerseits die Schwierigkeiten der Verpflegung und die mannigfachen einwirkenden Schädlichkeiten (Freilager in grossen Höhen, Genuss von Eis- und Schneewasser u. a.), andererseits den reichlichen Genuss von Obst, eventuell klimatische Schädlichkeiten annehmen. So durch allgemeine Noxen bedingt, bereiten die Darmkatarrhe den Boden für die Ausbreitung der Ruhr, indem die Störung der Darmfunktion Gelegenheit zum Haftenbleiben der spezifischen Keime bietet. Infektionsquellen sind ausser gesunden Bazillenträgern besonders häufig jene Personen, deren Erkrankung infolge leichtester Erscheinungen der oberflächlichen Beobachtung entgeht, wie auch Dauerausscheider, die nur gelegentlich geringe Krankheitssymptome zeigen. Gerade die letzteren werden bei allen Darmstörungen gefährlich. Solche Einzelbeobachtungen finden wir in der Literatur zahlreich angeführt; anlässlich einer geschlossenen Epidemie in einem Orte des Etappenbereiches hatten wir Gelegenheit, die oben besprochenen Verhältnisse näher kennen zu lernen.

Im September 1917 waren in A. unter den dort dislozierten Truppen viele Darmkatarrhe aufgetreten. In den folgenden Wochen wurden von dort 49 Ruhrkranke ins Epidemiespital eingeliefert, bei denen in 24 Fällen Shiga-Krusebazillen, in 20 Fällen die anderen Typen, oft erst nach mehrmaliger Untersuchung, festgestellt wurden. Zur Bekämpfung der Epidemie wurde angeordnet, die Ruhrverdächtigen sofort ins Epidemiespital abzugeben, alle Soldaten mit Darmkatarrhen zunächst im Feldmarodenhaus zu isolieren. Daselbst wurden sie weiter beobachtet, der Stuhl bakteriologisch untersucht. Unter 70 so isolierten Personen mit leichten Darmerscheinungen wurden 15 herausgefunden, die Ruhrbazillen ausschieden.

Und zwar boten 6 in den ersten Tagen der Beobachtung unzweifelhafte Ruhrsymptome, die übrigen 9 hingegen wiesen nur ganz leichte Erscheinungen auf, ihr Stuhl zeigte keine Beimengungen von Blut oder Schleim, war in 4 Fällen zur Zeit der Aufnahme ins Marodenhaus überhaupt ganz unverdächtig. Die weitere Beobachtung erfolgt auch bei diesen 15 Fällen im Epidemiespital. Nachdem die Diagnose durch das Resultat der bakteriologischen Untersuchung gesichert worden war, erschien der Vergleich besonders wichtig, wie weit der klinische und rektoskopische Befund mit dem positiven Bazillenbefund übereinstimmen. Klinisch entsprach der Verlauf in 10 Fällen dem einer Ruhr, in 5 Fällen hingegen nicht. Durch den rektoskopischen Befund wurden in 14 Fällen jene Veränderungen gefunden, die uns für die Diagnose Ruhr bestimmend erscheinen, bloss in einem Falle war die Schleimhaut des Rektums normal. Die Art der Ausbreitung der Krankheit, die im Verlauf von mehreren Wochen erfolgte und sich fast vorwiegend auf einen Truppenkörper beschränkte (die Gesamtzahl der in A. dislozierten Truppen wäre auf etwa 2000 Mann zu veranschlagen), rechtfertigt die Annahme einer Kontaktinfektion. Die grosse Zahl der leicht verlaufenden Fälle trug wohl wesentlich zum langsamen aber stetigen Umsichgreifen der Erkrankungen bei. Fanden wir doch, dass 5 durch die bakteriologische Untersuchung als positiv erkannte Fälle (4 Flexner, 1 Kruse) selbst bei strengster klinischer Beurteilung nur als Darmkatarrhe aufgefasst werden konnten. Bei einem Kranken, bei dem auch die rektoskopische Untersuchung keinen Anhaltspunkt für die Diagnose Ruhr bot, sahen wir uns zu der Annahme gedrängt, dass es sich um einen Bazillenträger bzw. Dauerausscheider handelte. Anamnestische Erhebungen ergaben, dass er 2 Jahre vorher an Ruhr erkrankt gewesen war. Es erscheint selbstverständlich, dass gerade solche Fälle, wenn sie an Darmkatarrhen erkranken, der Umgebung besonders gefährlich werden.

Aehnliche Verhältnisse, wenn auch nicht so übersichtlich, lagen bei der grossen Ruhrepidemie vor, die wir in den Frühjahrs- und Sommermonaten des Jahres 1916 in Tirol zu beobachten Gelegenheit hatten. Bis dahin waren auf diesem Kriegsschauplatze nur wenige Ruhrfälle aufgetreten. Unter den grossen Truppentransporten, die anfangs Februar von anderen Kriegsschauplätzen in Tirol eintrafen, fanden sich Formationen, die durch Dysenterie verseucht waren. Auch durch die bakteriologische Durchuntersuchung wurden zahlreiche Bazillenausscheider ermittelt. Im Anschluss an die Offensive kam es zum massenhaften Auftreten von Darmkatarrhen, deren Zahl nach den Berichten der Salubritätskommission bis über 2000 pro Woche stieg. Gleichzeitig häuften sich die dysenterischen Erkrankungen (bis 300 pro Woche). Sie zeigten alle Bilder von schwerstem Verlauf bis zu den leichtesten Darmerkrankungen, deren Abgrenzung von den unspezifischen Darmkatarrhen klinisch oft nicht durchführbar war. Wir gehen wohl nicht fehl, wenn wir für die Entstehung und Ausbreitung dieser grossen Epidemie die gleichen Verhältnisse annehmen, die wir bei der oben beschriebenen kleinen Epidemie in eng umgrenztem Raume kennen gelernt haben.



Seither ist die Ruhr in Südtirol nicht zum Erlöschen gekommen. Jedoch tritt sie uns nicht mehr gehäuft zu bestimmten Zeiten oder an bestimmten Orten entgegen, sondern wir sahen im Verlaufe des Jahres 1917 im Abschnitte einer Division 300 Ruhrerkrankungen, die aus allen Teilen des Bereiches stammten und sich ziemlich gleichmässig auf die verschiedenen Monate verteilten. Zum Vergleiche diene, dass die Zahl aller typhösen Erkrankungen im gleichen Zeitraume knapp 100 betrug. In dieser Zahl sind jene Fälle nicht aufgenommen, die zu der oben erwähnten Epidemie in A. gehörten. Zu allen Zeiten, besonders aber in den Wintermonaten, fanden wir des öfteren klinisch ganz leicht verlaufende Erkrankungen, deren Diagnose nur durch den rektoskopischen und bakteriologischen Befund ermöglicht wurde. Wir sehen darin die Bestätigung über den Verlauf der Winterruhr, wie ihn Krusse und Lentz beschreiben.

Diese hier skizzierte Art der Verbreitung der Ruhr, sowie die Erfahrungen bei der abgeschlossenen Epidemie in A. beweisen zur Genüge, dass es sich um Kontaktinfektionen handelt, wobei die Häufigkeit der leichten Fälle, die nur zum Teil in Spitälern isoliert werden, die Ansteckungsgefahr wesentlich erhöht. In diesem Zusammenhang erscheint von besonderer Wichtigkeit die Tatsache, dass man durch die rektoskopische Untersuchung noch zu einer Zeit, wo der Kranke bereits als Rekonvaleszent betrachtet werden kann, entzündliche Veränderungen an der Dickdarmschleimhaut erheben kann. In solchen Fällen fanden wir beim direkten Ausstreichen von kleinen Schleimpartikeln noch Dysenteriebazillen, während die 5—6 fache vorhergegangene Untersuchung von Dejekten nach den üblichen Methoden Bazillenfreiheit ergeben hatte. Wir hielten es daher für richtig, die Kranken erst nach der wiederholten rektoskopischen und daran angeschlossenen bakteriologischen Untersuchung aus der Spitalsbehandlung als infektionsfrei zu entlassen.

Für die wirkungsvolle Bekämpfung der wohl in allen Bereichen der Armee im Felde in gleicher Weise auftretenden Ruhr ergibt sich daher die Forderung der Verhütung der Kontaktinfektionen. Diese selbstverständliche, für alle Infektionskrankheiten geltende Massnahme begegnet Schwierigkeiten durch die Unsicherheit der Abgrenzung der leichten Ruhrerkrankungen gegenüber den Darmkatarrhen. Nur durch die möglichst weitgehende Isolierung sämtlicher Darmerkrankungen in Spitälern, wo erst durch eingehende Untersuchung die Unterscheidung durchgeführt werden kann, wäre es erreichbar, die epidemische Ausbreitung der Ruhr bei der Armee im Felde mit Erfolg zu bekämpfen. Wir verkennen nicht die Möglichkeit der Infektion durch Nahrungsmittel oder Wasser, glauben jedoch nach eigenen hier vorgebrachten Erfahrungen, dass sie für die jetzigen Verhältnisse im allgemeinen von untergeordneter Bedeutung ist.

## V. Bakteriologie und Serologie der Ruhr.

Bevor wir uns zur Besprechung unsererer Erfahrungen in der Bakteriologie und Serologie der Ruhr wenden, erscheint es uns notwendig, unseren Standpunkt gegenüber den verschiedenen Anschauungen, die im Laufe des Krieges über die Frage des Erregers ausgesprochen worden

sind, klar zu präzisieren. Wir halten uns für berechtigt, zu dieser Frage Stellung zu nehmen, da wir an einem grossen, verschiedenartigen und genau beobachteten Material besonders günstige bakteriologische Resultate erzielen konnten.

Vor Ausbruch des Krieges schien die Aetiologie der Dysenterie völlig klar zu sein und an der Spezifität der Ruhrbazillen als Erreger wurde wohl allgemein nicht mehr gezweifelt. Es erscheint verwunderlich, dass diese durch systematische und genaueste Arbeit von zwei Jahrzehnten befestigte Anschauung gleich in den Anfangsmonaten des Krieges ins Wanken geriet. Durch die geringe Zahl der Bazillenbefunde bei vielen schweren Ruhrerkrankungen wurden die Kliniker gezwungen, die Diagnose Ruhr auch ohne die Hilfe der Bakteriologie zu stellen. Es war naheliegend, dass man mangels ausreichender bakteriologischer Begründung nach anderen Ursachen suchte, die man in den vielfachen alimentären und klimatischen Schädlichkeiten zu finden glaubte. So wurde infolge des Versagens der bakteriologischen Untersuchungsmethoden für die Ruhr, deren schon seit jeher bekannte Unzulänglichkeit erst durch die Massenanforderungen des Krieges deutlich zutage getreten war, der ätiologische Krankheitsbegriff aufgegeben und an seine Stelle trat vielfach der Begriff der „klinischen Ruhr“, als deren Ursache unter anderen auch die Dysenteriebazillen angesehen werden. Dieser Begriff der klinischen Ruhr scheint uns, mag er auch für die praktischen Bedürfnisse einer raschen Einteilung der Kranken ganz förderlich sein, für die notwendige Erkenntnis der Krankheit und ihrer Verbreitung schädlich zu sein. Besonders scharf aber wollen wir uns gegen jene Bemühungen wenden, die vielfach auch von bakteriologischer Seite unternommen werden, gleichsam zur Rehabilitierung der Bakteriologie in der Ruhrfrage neue Erreger zu nominieren. Hypothesen, wie die vom „wild gewordenen Koli“, mögen viel Bestechendes an sich haben. Wer aber weiss, wie oft man auf einer Drigalskiplatte unter lauter Koli-Kolonien doch bei genauer Untersuchung einzelne bläuliche Kolonien findet, oder bei häufiger Untersuchung wiederholt negativ befundener Stühle doch einmal zu einem positiven Resultat gelangt, der wird solchen experimentell nicht begründeten Anschauungen vorderhand sehr skeptisch gegenüberstehen. Solange wir unsere Methode der bakteriologischen Ruhrdiagnose als mangelhaft kennen, müssen wir uns vor allem bemühen, diese zu verbessern. Das Gleiche gilt wohl von Befunden, die Bac. faecalis alcaligenes, Proteus oder Streptokokken ätiologische Bedeutung zuschreiben wollen. Ebenso wie in Dysenteriestühlen haben wir bei Massenuntersuchungen von Gesunden und den vielen Untersuchungen Typhus- und Paratyphuskranker wiederholt diese Keime gefunden, oft neben dem spezifischen Erreger, so dass wir uns nicht entschliessen können, ihre Bedeutung in der Aetiologie der Ruhr anzuerkennen. Auch der negative Ausfall von wiederholt unternommenen Agglutinationsversuchen mit dem Serum solcher Kranken, in deren Ausscheidungen die fraglichen Keime bisweilen in Reinkultur gefunden wurden, spricht gegen ihre Natur als Erreger.

Was nun die Frage der ätiologischen Bedeutung der Paratyphus B-Bazillen bei ruhrartigen Erkrankungen anlangt, so haben wir in mehreren

Fällen von Darmkatarrhen Paratyphus B-Bazillen im Stuhl gefunden, ohne dass jedoch die rektoskopische Untersuchung die für Ruhr charakteristischen Veränderungen der Dickdarmschleimhaut aufgedeckt hätte. In zwei Fällen schwerer diphtheritischer Entzündung des Darms, in denen bei der ersten Untersuchung aus den Belägen Paratyphus B-Bazillen gezüchtet worden waren, wurden durch weitere Untersuchungen noch Krusebazillen nachgewiesen, so dass in diesen Fällen eine Mischinfektion angenommen werden musste. In mehreren Fällen von bakteriologisch sichergestellten Paratyphus B-Bazillen-Erkrankungen mit anamnestischen Angaben von blutigen Stühlen im Beginn der Krankheit konnte durch den gleichzeitigen Nachweis von Ruhrbazillen im Stuhl und spezifische Agglutinine im Serum ebenfalls die Annahme einer Kombination beider Erkrankungen gestützt werden.

Den vorstehenden Ausführungen wollen wir nun die Resultate unserer Untersuchungen anschliessen. Wir haben von 260 klinisch und rektoskopisch sicheren Ruhrfällen, von denen der grössere Teil zu den leichten Krankheitsformen gehörte, in 151 Fällen, das sind 58 pCt., positive Bazillenbefunde erheben können. Ueber die Art der Verteilung nach der Schwere des Falles haben wir im Kapitel der Rektoskopie bereits ausführlicher gesprochen. Kurz wiederholend können wir sagen, dass wir bei den schweren Erkrankungen der diphtheritischen und ulzerös-eitrigen Form in 90 pCt., in den an Zahl überwiegenden leichten Fällen einer katarrhalischen Entzündung in knapp 50 pCt. positive Resultate erzielen konnten. Die Ursache dieser günstigen Befunde sehen wir erstens darin, dass die Patienten gleich im Beginn ihrer Krankheit zur Untersuchung kamen und zweitens in der Art der Entnahme und des direkten Ausstreichens von Untersuchungsmaterial während der Rektoskopie. Für die erste Begründung, die zwar allgemein bekannt ist, spricht noch der Umstand, dass wir die schlechtesten Resultate in jenen Fällen hatten, die wir sowohl nach ihren Angaben als auch nach dem rektoskopischen Befund als ältere verschleppte Fälle ansehen mussten.

Ausser dem Vorteil der grösseren bakteriologischen Ausbeute konnten wir durch diese Methode der Materialentnahme auch in der Frage der Dauer der Bazillenausscheidung bessere Einsicht gewinnen. Wir haben früher erwähnt, dass wir bei Patienten, die nach dem klinischen Befund und dem Aussehen der Stühle als geheilt angesehen werden konnten, bei der rektoskopischen Untersuchung noch deutliche Zeichen entzündlicher Schleimhautveränderung fanden. Aus dem direkt von der erkrankten Partie entnommenen schleimigen Material züchteten wir oft noch Monate nach dem klinischen Ablauf der Erkrankung Dysenteriebazillen. Besonders die Kruse-Dysenterie zeichnet sich durch ihre lange Dauer aus. Bei den vorgeschriebenen fünfmaligen Stuhluntersuchungen in der Rekonvaleszenz hingegen konnten wir aus den völlig normal aussehenden Dejekten auch in solchen Fällen in der Regel keine Ruhrbazillen mehr herauszüchten, so dass die wenigen positiven Befunde als Zufallstreffer den günstigen Resultaten bei direkter Auswahl des Untersuchungsmaterials gegenüberstehen. Die Bedeutung dieser langdauernden Ausscheidung, die jedoch bei der gewohnten Art der Untersuchung gar nicht auffallen konnte, für



die Epidemiologie ist klar verständlich. Es scheint uns daher auch berechtigt, die Bedeutung der Bazillenausscheider höher einzuschätzen, als es allgemein bei der Dysenterie bisher geschieht. Wir fanden bei der periodischen Stuhluntersuchung der Truppenköche in 1 pCt. der Untersuchungen Dysenteriebazillen, wobei wir es dahingestellt sein lassen müssen, ob es sich um gesunde Bazillenträger oder Dauerausscheider nach überstandener Ruhr handelt, denn auch genauestes Befragen der Betroffenen gewährt in dieser Hinsicht keine Sicherheit, da die leichtesten Formen der Ruhr, die so häufig sind, oft kaum beachtet werden. Die angegebene Zahl von 1 pCt. wurde bei einmaliger Stuhluntersuchung gefunden, weshalb wir sie wohl als den Minimalwert der tatsächlich vorhandenen Bazillenausscheider ansehen müssen. Als weiteren Beweis für die grosse Zahl der Dysenteriebazillenträger führen wir die Beobachtung an, dass wir bei 100 Patienten mit bakteriologisch sichergestellten typhösen Erkrankungen, die bereits mehrere Wochen im Spital gelegen waren und in dieser Zeit niemals Zeichen einer Ruhrerkrankung geboten hatten, bei den fünfmaligen Rekonvaleszentenuntersuchungen in drei Fällen Dysenteriebazillen feststellen konnten. Der grössere Prozentsatz ist hier wohl nur auf die wiederholte Untersuchung zurückzuführen. Die lange Dauer der Ausscheidung bei Kranken und die verhältnismässig grosse Zahl der gesunden oder scheinbar gesunden Bazillenausscheider war uns eine Stütze für unsere oben angeführte Auffassung der endemischen Ausbreitung der Ruhr bei der Armee im Felde, die natürlich jederzeit unter ungünstigen Verhältnissen zu lokaler stärkerer Ausdehnung führen kann.

Bei der weiteren Besprechung unserer bakteriologischen Befunde wollen wir uns möglichst kurz fassen, da sich unsere Untersuchungen stets im Rahmen des Altbekannten hielten und ihren Zweck nur in den Anforderungen der Klinik hatten. Zur Aussaat verwendeten wir den Conradi-Drigalski Lackmus-Nutrose-Milchzuckeragar mit Kristallviolett. Verdächtige Kolonien wurden zur weiteren Untersuchung auf Schrägagarröhrchen überimpft und nach Prüfung auf Beweglichkeit und ihres Verhaltens zu Traubenzucker und Lackmusmolke mit hochwertigem Immunserum identifiziert. Gleichzeitig wurden Kulturen in Mannit-Maltose- und Saccharose-Barsiekowröhrchen angelegt. Während die Trennung der Mannit nicht vergärenden Shiga-Kruse-Bazillen von den Mannit vergärenden Typen auch serologisch einwandfrei durchgeführt werden konnte, ergaben sich sehr häufig Unstimmigkeiten in der Einteilung der frisch herausgezüchteten Mannitvergärer nach ihrem serologischen Verhalten und ihrem Spaltungsvermögen der Zuckerarten: Maltose und Saccharose. Eine serologische Einteilung der Mannit vergärenden Dysenteriebazillen nach dem Kruse'schen Schema war bei der grossen Arbeit des bakteriologischen Feldlaboratoriums nicht allgemein durchführbar. Eine Einteilung nach den Formen Y-Flexner und Strong erscheint uns sowohl vom serologischen Standpunkt als auch von dem der chemischen Leistung nicht durchführbar. Da aber für den Kliniker eine Trennung wohl nur zwischen dem Mannit nicht vergärenden Typus und den Mannitvergärern, nicht aber innerhalb der letzteren notwendig erscheint, so fassten wir für die Praxis



in Uebereinstimmung mit Přibram, Kruse, Hehewerth u. a. die Mannitvergärer einheitlich zusammen.

Ausser den durch die Agglutination mit Immunserum identifizierten Stämmen begegneten wir nicht selten solchen, die kulturell und morphologisch vollkommen Mannit vergärenden Dysenteriebazillen entsprachen, jedoch dauernd inagglutinabel blieben. Wir tragen keine Bedenken, auch solche Stämme als Dysenteriebazillen zu bezeichnen, zumal wir bei einigen Agglutination mit dem homologen Krankenserum sahen. Es erscheint nur in solchen Fällen notwendig, die kulturellen Eigenschaften, namentlich das Verhalten zu Traubenzucker, mehrmals zu prüfen, damit Verwechselungen mit Bact. coli mit anfangs mangelndem Vergärungsvermögen vermieden werden. Auch der zarte Typus der oberflächlichen Gelatinekolonien ist ein wichtiges Merkmal für die richtige Einreihung.

Die Agglutinationsprüfung des Krankenserums wurde von uns in ausgedehntem Masse angewendet. Wir verwandten dazu nicht zu leicht agglutinable Stämme, deren Agglutinabilität gegenüber Normalserum und Serum nicht Ruhrkranker vorher in vielen Fällen geprüft worden war. Wir erhielten so für unsere Mannit vergärenden Stämme einen Grenzwert, der bei einer Serumverdünnung 1 : 300 lag, während für den Kruse'schen Bazillus der Wert 1 : 100 betrug. Die Röhrchen kamen zuerst für 2 Stunden in den Brutschrank bei 37 Grad und wurden dann über Nacht bei Zimmertemperatur belassen. Das Resultat wurde mit der Lupe abgelesen, wobei jede deutliche Körnchenbildung als positiv angesehen wurde. Einer Unterscheidung zwischen grob- und feinkörniger Agglutination konnten wir uns nicht anschliessen, denn 1. sahen wir die feinkörnige Agglutination bei der Prüfung der meisten Ruhrstämme mit künstlichem, hochwertigem Immunserum, und 2. sieht man bei der Endtiterbestimmung sehr häufig, dass eine in den schwachen Serumverdünnungen grobkörnige Agglutination in den stärkeren Verdünnungen feinkörnig wird. Bei einer Agglutination bis zum Endtiter hat man daher den Beweis für die Spezifität in der Abstufung der Reaktion von der grobkörnigen bis zur feinkörnigen Ausflockung.

Wir haben zur Orientierung über die Agglutininbildung während der Erkrankung eine Reihe von Untersuchungen durchgeführt, deren Ergebnisse wir hier kurz anführen wollen. Unter 60 Untersuchungen bei bakteriologisch sichergestellten Ruhrfällen war in den ersten 10 Tagen der Erkrankung der Widal in 34,5 pCt. positiv, in 65,5 pCt. negativ. In der zweiten Dekade waren unter 70 Fällen 76 pCt. positive, 24 pCt. negative, unter 50 Fällen der dritten Dekade 56 pCt. positive und 44 pCt. negative Resultate, während in der vierten Dekade nur mehr 17 pCt. positiv und 83 pCt. negativ waren. Die Agglutination in einem späteren Stadium wurden nur bei Patienten durchgeführt, die noch Zeichen einer Erkrankung boten. Wenn man die durchschnittliche Dauer einer mittelschweren Ruhr mit 5 Wochen veranschlagt, so müssen solche Fälle daher als subchronische Ruhr aufgefasst werden, die aber andere Agglutinationsresultate gibt, als die akute Erkrankung. Zur Ergänzung prüften wir an einer Reihe von Fällen fortlaufend zu verschiedenen Zeiten den Agglutinationstiter, um uns über die Agglutinationskurve Klarheit zu verschaffen. In

Uebereinstimmung mit den eben vorgebrachten Ergebnissen sahen wir den Agglutinationstiter im Laufe der ersten zwei Krankheitswochen rasch ansteigen. Er erreicht im Laufe der dritten Woche meist seinen Höhepunkt und fällt in den nächsten Wochen während der Rekonvaleszenz rasch ab.

Abweichend verhalten sich jene Fälle, die nicht rasch abheilen, sondern einen protrahierten Verlauf nehmen, Fälle, wie sie im klinischen Teil als leichte chronische Ruhr beschrieben worden sind. Bei diesen findet man schwankende Agglutinationswerte, so dass man bisweilen erst spät nach wiederholter Untersuchung ein positives Resultat erhält. Analog verhält sich die chronische Ruhr mit Geschwürsbildung. Auch hier sehen wir nach monatelanger Erkrankung hohe Agglutinationswerte, die gerade in solchen Fällen von Colitis ulcerosa, bei denen der Zusammenhang mit einer dysenterischen Erkrankung nicht sicher ist, Klarheit schaffen. Aber auch hier sehen wir oft Schwankungen in der Titerhöhe, so dass gerade bei der chronischen Ruhr die Agglutination häufig zu wiederholen ist.

Die bisher angeführten Tatsachen gelten in gleicher Weise für beide Typen der Dysenteriebazillen. Unterschiede bestehen jedoch in zwei Punkten. Entsprechend der längeren Dauer und dem häufig protrahierten Verlauf der Kruse-Ruhr sahen wir bei dieser die Agglutinationskurve in der Regel langsamer abfallen. Die von den künstlich erzeugten Immunseris her bekannte Mitagglutination der Mannit vergärenden Dysenteriestämme durch Kruseserum besteht auch beim Krankenserum in hohem Masse, so zwar, dass bisweilen der Titer für erstere höher ist als der für den homologen Stamm, umgekehrt jedoch agglutinieren Sera von Kranken, bei denen wir Mannit vergärende Stämme gefunden hatten, niemals Krusebazillen in einer derartigen Höhe, die wir als positiv ansehen mussten. Wir konnten daher die Differentialdiagnose auch durch die Agglutination stellen, wobei wir freilich in einzelnen Fällen, wo die Agglutination sowohl für Mannit nicht vergärende als auch vergärende Stämme hoch war, die Möglichkeit einer Mischinfektion in Betracht ziehen mussten. Den Castellani'schen Versuch konnten wir aus äusseren Gründen nicht durchführen.

Unsere Erfahrungen in der Serologie der Ruhr zusammenfassend, haben wir in 60 pCt. ein positives Resultat zu verzeichnen. Hierbei ist zu bemerken, dass die Agglutination häufig nur einmal geprüft wurde, namentlich in jenen Fällen, in denen der bakteriologische Nachweis der Erreger bereits gelungen war. In 57 Fällen, das ist 23 pCt., wurde die klinische, durch den rektoskopischen Befund bestätigte Diagnose durch den positiven Ausfall der Agglutination allein gestützt. In mehreren Hunderten von Fällen, die teils andersartige, namentlich typhöse Erkrankungen, teils Darmkatarrhe betrafen, die klinisch und durch den rektoskopischen Befund nicht als Ruhr angesehen werden konnten, blieb der häufig geprüfte Agglutinationstiter stets unter jenem Werte, den wir für unsere Stämme als positiv angenommen hatten. — Wenn wir somit die Ergebnisse unserer bakteriologischen und serologischen Untersuchungen überblicken, so haben wir bei einem Material von 260 Ruhrfällen in 59,5 pCt. Dysenteriebazillen nachgewiesen, in 21 pCt. spezifische Agglu-

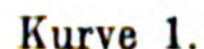




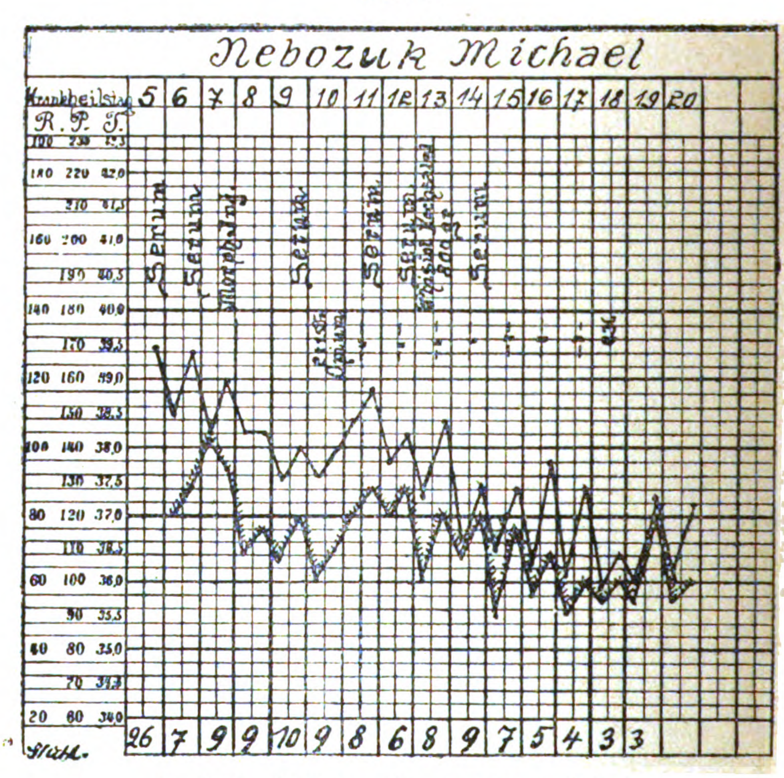
tinine gefunden. Der verhältnismässig geringe Prozentsatz der negativen Fälle darf wohl nur den bekannten Schwierigkeiten und Mängeln der bakteriologischen Ruhrdiagnose zur Last gelegt werden.

## Krankengeschichten.

Fall Nebozuk. Am 14. 6. plötzlich mit Durchfall und Fieber erkrankt. Bis 30 Stühle täglich, die mit Blut und Schleim untermischt sind. Bei der Aufnahme bietet der Kranke das Bild einer choleriformen Dysenterie: die Haut ganz trocken, teigig, sichtbare Schleimhäute wenig injiziert. Puls sehr klein, fast unzählbar. Zunge ganz trocken, belegt. Lunge 0. Abdomen hart, eingezogen, überall druck-



Kurve 1.




Am 9. Krankheitstage lies statt Serum Vakzine.

empfindlich. Die Entleerungen können nicht gehalten werden, bestehen nur aus Fetzen Blut und Eiter.

Rektoskopie: Mangelnder Tonus des Sphinkters. Das Darmrohr steif, weit klaffend, in der ganzen Ausdehnung mit festhaftenden grauweissen Belägen bedeckt.

In den ersten 10 Tagen wird fünfmal 50—60 ccm Kruseserum, einmal Krusevakzine verabreicht (s. Kurve 1), jedesmal tritt subjektive Besserung ein, die jedoch kaum einen halben Tag anhält.

Am 20. 7. Bakteriologischer Befund: Shiga-Kruse. Vom 21. 7. deutliche Besserung. Patient verlangt selbst mehr zu essen, die Stühle sind schon zeitweise fäkulent, mit wenig Blut untermischt. Der Puls ist kräftig, wenn auch noch beschleunigt.

30. 7. Patient klagt über Husten, Stechen in der Brust.

1. 8. Perkutorisch können lobulärpneumonische Herde nachgewiesen werden.

2\. 8. Zustand verschlimmert sich, der Puls wird wieder klein und schwankt zwischen 100—120. Trotz der Herzmittel keine Besserung der Herzaktion.

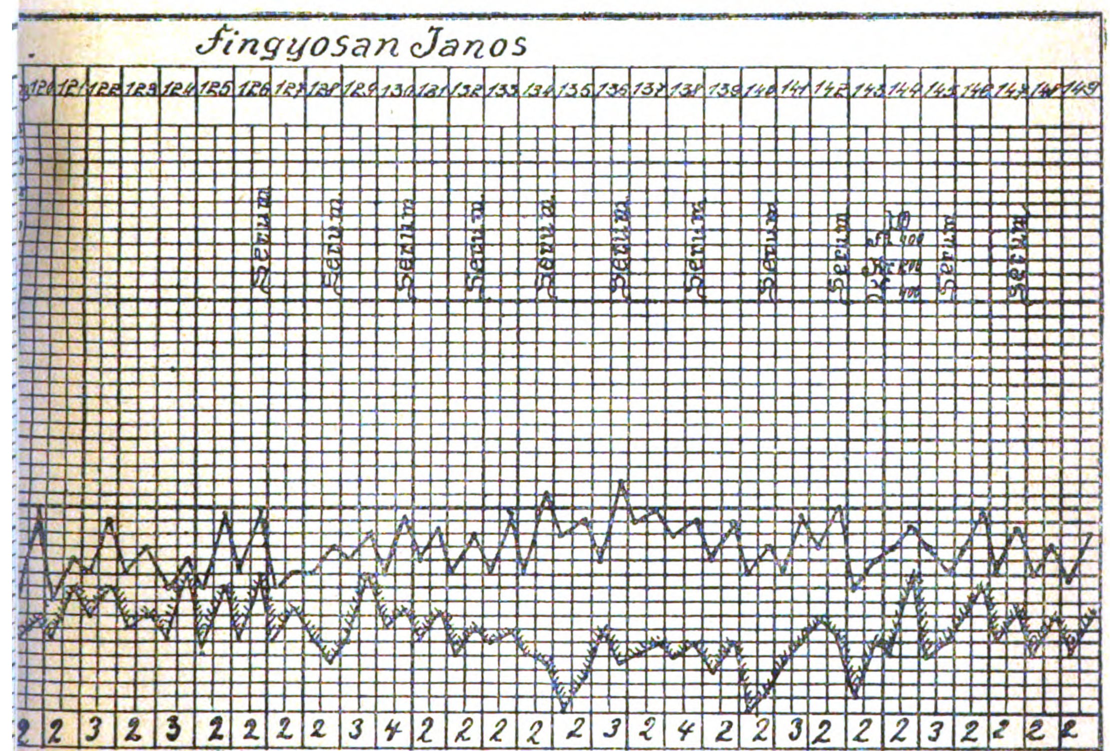
Am 3. 8. Exitus. Obduktion: Enteritis ulcerosa et crouposa intestini crassi (Dysent. subacuta). Bronchitis purulenta diffusa bilat. Myodegeneratio cordis gravis.

Aus dem Bronchialeiter Influenzabazillen.

Fall Fingyosan, Janos. Anamnese: 18. 11. Seit 8 Tagen Durchfall, anfangs nur flüssige, dann blutig-schleimige Stühle. Starke Koliken.

Status praesens: Die Körperuntersuchung ergibt bis auf ein stark kontrahiertes schmerzhaftes Sigmoideum negativen Befund. Die Entleerungen bestehen aus Blut, Schleim und Eiter.

Kurve 2.




128., 130., 132., 134., 136., 138., 140, 142., 145., 147. Krankheitstage lies statt Serum Vakzine 3 ccm.

Rektoskopie: Das Rektoskop wird ohne Widerstand eingeführt. Die Schleimhaut stark uneben, himbeerartig, düsterrot gefärbt, leicht verletzbar, mit reichlicher blutig-eitriger Sekretion (geschwürig-eitrige Ruhr).

Bakteriologische Untersuchung ergibt Krusebazillen.

Der Verlauf gestaltet sich wie bei den meisten mittelschweren Fällen. Nach den ersten 14 Tagen deutliche Besserung; die Stühle werden fäkulent, doch immer mit blutigen und schleimigen Beimengungen.

Am 20. 12. Rektoskopischer Befund: Die leicht gerötete Schleimhaut aufgelockert, leicht verletzbar, an einigen Stellen sieht man noch oberflächliche Geschwüre. Stuhl geformt, überreichliche Schleimsekretion. Ausstrich des Schleims ergibt wieder Krusebazillen. — Da der Zustand nun chronisch wird und neben gut geformtem Stuhl immer wieder Schleim und Blut entleert wird, wurde im Verlauf der

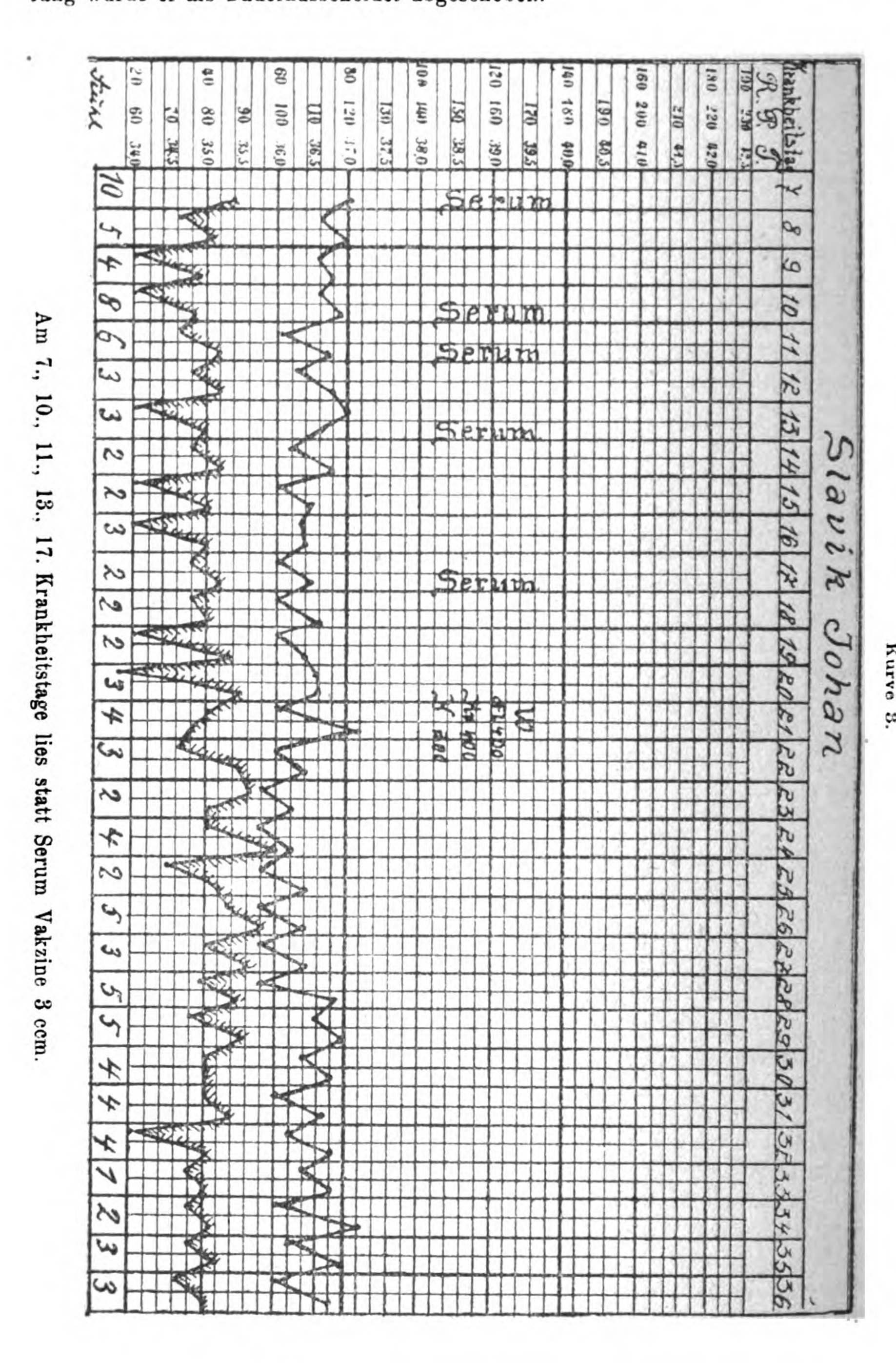







nächsten 3 Monate zweimal mit der Vakzinetherapie versucht; das erste Mal wurde Ende Dezember bis anfangs Januar 3 mal Krusevakzine (à 1 ccm) subkutan, das zweite Mal (Mitte März bis Mitte April) 12 mal à 3 ccm injiziert. Eine Besserung des Krankheitsbildes oder des lokalen Prozesses konnte nicht konstatiert werden, wie wiederholt ausgeführte Rektoskopie ergab. Auch konnten immer wieder Krusebazillen im Schleim nachgewiesen werden. — Der allgemeine Zustand des Patienten war sehr gut, er hat viel Appetit gehabt, hat an Gewicht 10 kg zugenommen. Nach 8 monatiger Behandlung wurde er als Dauerausscheider abgeschoben.

Kurve 3.




Am 7., 10., 11., 13., 17. Krankheitstage lies statt Serum Vakzine 3 ccm.

Fall Slavik, Johan. Anamnese am 4. 6.: Erkrankt vor 8 Tagen mit starkem Durchfall. Täglich 10 Stühle mit Blut und Schleim, die unter Tenesmen abgesetzt werden. Temperatur erreicht bis 37,7°. Appetit anfangs gering, jetzt gut.

Status praesens: Zunge trocken, weiss belegt. Diffuse Bronchitis. Herz ohne Befund. Abdomen um den Nabel leicht empfindlich. Stuhl blutig, eitrig und schleimig. Urin 0.

4. 6. Rektoskopie: Offenes Darmlumen. Schleimhaut granuliert (oberflächliche Schicht fehlend), leicht blutend, mit eitrig-schleimigem Sekret. Im Ausstrich des Schleimes wurden bakteriologisch Shiga-Krusebazillen nachgewiesen.

Wie aus der Kurve 3 ersichtlich, besteht die Behandlung in den ersten 14 Tagen neben leichten Abführmitteln aus Injektionen von Krusevakzinen (à 3 ccm subkutan). Die lokale Reaktion bis auf leichte Schmerzhaftigkeit der Impfstelle fehlte. — Schon nach der dritten Injektion am 11. 6. konnte man bemerken, dass der Patient sich wohler fühlte, dass die Anzahl der Stühle bedeutend abgenommen und dass der Tenesmus nachgelassen hat. Doch ist der Lokalprozess wenig beeinflusst; so ist noch am 26. 6., also nach 3 Wochen, rektoskopisch folgender Befund erhoben worden: Die Schleimhaut erscheint noch leicht geschwollen, mässig gerötet, auf Druck des Rektoskops entleert sich an vielen Punkten aus der Schleimhaut Eiter. — Die Behandlung wird mit Argent. nitric.-Einläufen und Bismutum subnitricum fortgesetzt.

Erst am 1. 8. konnte der Patient als geheilt entlassen werden. (Rektoskopischer Befund: normale Schleimhaut.)

Fall Pospisil, Josef. Anamnese: Seit 8 Tagen krank, unzählige Stühle im Tag, aus Blut und Schleim bestehend. Starke krampfartige Bauchschmerzen. Viel Brechreiz. Nach dem Essen Erbrechen. In den ersten Tagen Fiebersteigung bis 37,5°.

Status praesens am 12. 8: Der Patient macht den Eindruck eines Cholerakranken. Die Wasserverarmung kenntlich an der schlaffen teigigen Haut, deren Falten stehen bleiben, an dem eingefallenen Gesicht, tiefhalonierten Augen. Der Puls klein, fadenförmig, 100. Die Zunge mit dickem braunem Belag belegt, trocken. Lunge normal. Herztöne leise. Bauch eingezogen, stark schmerzhaft bei Druck.

Rektoskopie: Schlaffer Sphinkter. Die Schleimhaut teilweise von braunrötlicher Farbe, leicht einreissbar (nekrotisch), teilweise mit leicht haftenden, weissen Belägen bedeckt. Reichliches blutiges Sekret fliesst ab, dem Fibrinfetzen beigemischt sind.

Therapie: Infusion von 600 ccm physiol. Kochsalzlösung + 80 ccm Serum + Digipurat.

14. 8. Zustand verschlimmert, jede eingenommene Speise wird erbrochen. Unzählige blutige Stühle.

15. 8. Ermüdender Singultus, der nur durch Morphium für wenige Stunden behoben wird. Puls stark beschleunigt, kaum tastbar.

16. 8. Trotz Exzitantien tritt unter Zeichen der Herzschwäche der Tod ein. Sektionsbefund: Enteritis necroticans intestini crassi totius (Dysenteria acuta). Bronchopneumonia lobul. confl. lobi inf. utr. et partis post. lobi sup. d. Tbc. chron. apicis pulmonis utr. cum caverna apicis sin. Myodegeneratio cordis. Bakteriologischer Befund: Im Dickdarm Shiga-Kruse.

Fall Soukoto, Franz. Erkrankt am 4. 6. 1918. Täglich bis 30 Stühle, mit Tenesmen, blutig-eitrige Entleerungen. Fieber gering, kein Erbrechen.

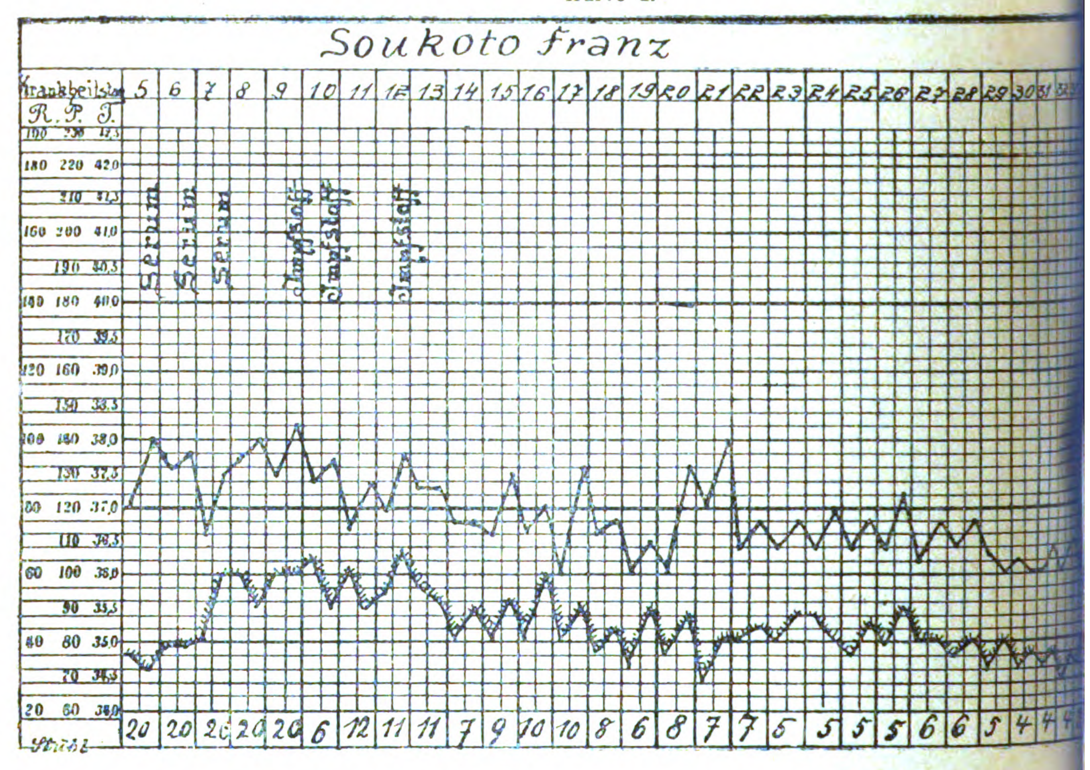
Status praesens: Patient zeigt eingefallenes Gesicht, halonierte Augen. Puls klein, regelmässig, schlecht gespannt, 90. Zunge weiss belegt, trocken. Lunge 0. Herz von normaler Grösse. Herztöne kaum hörbar, Abdomen eingezogen. Unterbauch stark druckempfindlich, besonders in der linken Darmbeingrube. Entleerungen aus Blut. Eiter und Schleim bestehend.

Rektoskopie: Sphinktertonus fehlend, das Darmrohr weit klaffend, dicht besetzt mit graugelben, festhaftenden Belägen. Wo dieselben fehlen, sieht man Geschwüre, mit Eiter belegt. Reichliches eitrig-blutiges Sekret.

9. 6. Zustand unverändert. 60 ccm Kruseserum intramuskulär. Flüssige Diät (Weinsuppe, starker Bohnenkaffee, Schleimsuppe, Kakao).

Am 10. und 11. 6. Wiederholung der Therapie. Die Besserung hielt 24 Stunden an. Patient fühlt sich wohler. Der Puls ist kräftiger. Der Charakter der Stühle unverändert. Nachts Morphiuminjektionen. Rektoskopischer Befund wie am 8. 6. Bakteriologischer Befund: Shiga-Kruse.

Kurve 4.




Die Behandlung am 13.—14. und 16. 6. (ersichtlich aus der Kurve 4) besteht in dreimaliger Injektion der Krusevakzine (3 ccm subkutan). Die Impfstelle bleibt reaktionslos. Die Besserung des allgemeinen Befindens wie nach der Seruminjektion.

20. 6. Rektoskopie: Granulationsfläche mit eitrigem Sekret, Beläge vollkommen abgestossen. Therapie: Bismuteinläufe und Bismut intern. Reichliche Ernährung: Eierspeise, Schleimsuppe, Omlette, Milchreis, Milchkakao, 1 Weissbrot (200 g), 1 Zwieback.

21. 6. Schmerzen in beiden Hüftgelenken bei jeder Bewegung, keine Schwellung, keine Rötung. Verordnet: Natrium salicyl. 4 g. Stühle schon fäkulent, mit Schleim untermischt.

1. 7. Rektoskopie: Schleimhaut noch stark gerötet, mit oberflächlichen Epitheldefekten (matt), ohne Eitersekretion.

10. 7. Rektoskopie: Schleimhaut glänzend, leicht hyperämisch, mit reichlicher Schleimsekretion, keinerlei Narben sichtbar.

Der Appetit des Patienten ist recht gut, es wird jetzt zweimal täglich gewiegtes Fleisch mit passiertem Gemüse (Spinat-Kartoffeln) und zwei Portionen Weissbrot ver-





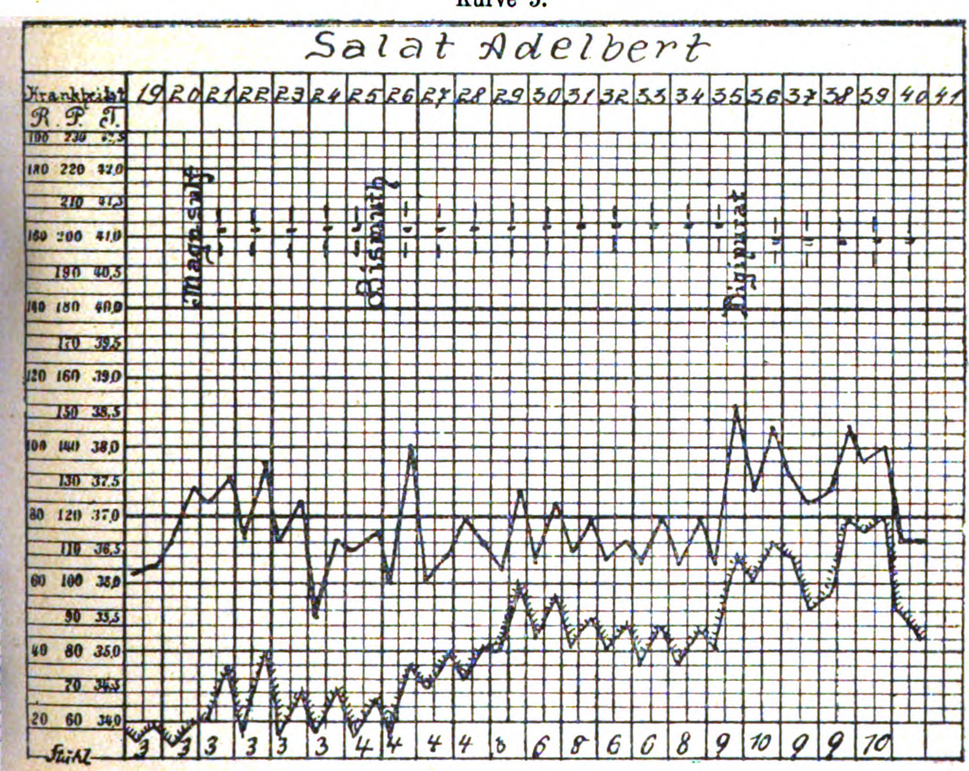
abreicht. Der Patient erholt sich sehr schnell in weiteren 8 Tagen, es wird Sudfleisch gut vertragen. Einmal täglich Stuhl breiig-fest.

Am 6. 8. [nach Ueberstehen einer Influenza (am 28. 7. bis 1. 8.)] kann Patient als Rekonvaleszent entlassen werden.

Fall Salat, Adelbert. Seit 18 Tagen Diarrhoen. Stuhl mit Blut untermischt, Tenesmus.

8. 4. Status praesens: Patient sehr stark abgemagert, besonders im Gesicht. Hautfarbe blass, sichtbare Schleimhäute wenig injiziert. Puls von geringer Spannung,

Kurve 5.




klein, 50. Zunge trocken, mit weissem Belag. An der Lunge links hinten vom Skapularand Perkussionsschall kürzer als rechts. Respiratorische Verschieblichkeit aufgehoben. Daselbst Reibegeräusche hörbar. Sonst überall normaler Lungenschall. Herztöne leise. Abdomen etwas aufgetrieben, diffus druckempfindlich. Ueberall tympanitischer Darmschall. Oedeme an den Fussknöcheln. Stuhl flüssig, gelb, mit Schleim und Blut untermischt, unverdaute Speisereste makroskopisch sichtbar. Urin: Eiweiss in Spuren, im Sediment keinerlei pathologische Bestandteile.

Rektoskopie: Sphinktertonus fehlt. Die ganze sichtbare Schleimhaut in eine mit Eiter und Schleim bedeckte Wundfläche umgewandelt, höher oben noch vereinzelte leicht haftende, diphtheritische Beläge. Die Rektoskopie wurde noch zweimal (am 15. 4. und 25. 4.) ausgeführt. Keinerlei Besserung, immer derselbe Befund.

Bakteriologischer Befund: Dys. Y.

Der Zustand des Patienten verschlimmert sich täglich. Vollkommener Appetitmangel, zeitweise Fiebersteigerungen. Die Oedeme nehmen trotz der Herzmittel und Einschränkung der Kochsalzzufuhr zu. Der Umfang des Abdomens nimmt zu.

Am 24. 4. konnte freie Flüssigkeit im Abdomen konstatiert werden.

Unter Zeichen der Herzschwäche und ständigem Kräfteverfall tritt der Tod am 30. 4. ein.

Sektionsbefund: Enteritis ulcerosa et crouposa recrudescens intestini crassi. Enteritis haemorrhagica partis infimi ilei. Synechia pleurae sin. Ascites, Anasarca.

---

## Literaturverzeichnis.

1) Quincke, Med. Klinik. 1914. Nr. 48. — 2) Sternberg, Wiener klin. Wochenschr. 1916. Nr. 40. — 3) Singer, Med. Klinik. 1911. Nr. 16. — 4) Derselbe, Oesterr. Sanitätsw. 1914. Beilage Nr. 46. — 5) Derselbe, Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 6. — 6) Matthes, Münch. med. Wochenschr. 1915. Nr. 45. — 7) Derselbe, Verhandl. in Warschau. 1915. — 8) Orth, Berliner klin. Wochenschrift. 1918. — 9) Löhlein, Med. Klinik. 1917. — 10) Galambos, Wiener klin. Wochenschr. 1918. S. 531. — 11) Strisower, Wiener klim. Wochenschr. 1916. S. 1441. — 12) Weltmann, Wiener klin. Wochenschr. 1916. S. 877. — 13) Rumpel und Knack, Deutsche med. Wochenschr. 1916. Nr. 44—47. — 14) Porges, Beibl. z. Mitt. d. Ges. f. inn. Med. u. Kinderheilk. 1915. S. 81. — 15) Kauffmann und Schmidt, Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 753. — 16) Jakob, Münch. med. Wochenschr. 1917. S. 125. — 17) Pribram, Zentralbl. f. Bakt. 1917. Bd. 80. H. 1—3.

---

XIII.

(Aus der physiologisch-chemischen Abteilung des städt. Krankenhauses im Friedrichshain in Berlin.)

# Die Organspeicherung des Guajakols und der Brenzkatechinmonoazetsäure.

Von

Dr. **Jürgens.**

Hinsichtlich der Resorption und Ausscheidung der Brenzkatechinmonoazetsäure hat Boruttau[1]) gefunden, dass ihr Verhalten im Organismus des Hundes, Kaninchens und Menschen demjenigen der Salizylsäure entspricht, der sie insofern nahe steht, als ihre chemische Formel zu derjenigen des Guajakols sich verhält wie diejenige der Salizylsäure zu der des Phenols: ihre antipyretischen und analgetischen Wirkungen ähneln denjenigen der Azetylsalizylsäure.

Die spezifische Wirkung der Salizylpräparate bei Gelenkaffektionen findet nach den Untersuchungen von Bondi und M. Jacoby[2]) ihre Begründung in einem besonderen Vermögen der Gelenksubstanz (vermutlich Gelenkknorpel und Synovia), Salizylsäure aufzuspeichern, die beim mit Eitererregern infizierten Organismus noch besonders verstärkt ist. Es lag nahe, die Brenzkatechinmonoazetsäure auch in dieser Hinsicht zu prüfen, ausserdem aber auch ihre Beziehung zum Guajakol hinsichtlich etwaiger Organspeicherung zu berücksichtigen. Bekanntlich ist das Guajakol die wirksame Substanz bei der Kreosotbehandlung der Lungenphthise, und seine Verbindungen werden zur Bekämpfung von entzündlichen Affektionen der Atemwege viel verwendet: in letzterer Beziehung leistet ja auch gerade die Brenzkatechinmonoazetsäure bzw. ihr Kalksalz Vortreffliches.

Ob die Respirationsorgane ein besonderes Speicherungs- bzw. Elektionsvermögen für Guajakol besitzen, ist bis jetzt noch nicht untersucht. Es mussten also in dieser Richtung Versuche angestellt werden, ebenso wie wir es auch für zweckmässig hielten, in einem Vorversuch die Speicherungsverhältnisse der Salizylsäure erneut festzustellen.

Sämtliche Versuche wurden an Kaninchen angestellt, denen die betreffenden Substanzen: Natriumsalizylat gelöst, brenzkatechinmonoazetsaures Kalzium in Wasser verteilt, Guajakol in wenig Alkohol gelöst und mit viel Gummischleim emulgiert, mit der Schlundsonde in den Magen eingeführt wurden, mehrfach in wiederholten kleinen Dosen. Zu geeigneter

1) Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 20. S. 298.

2) Hofmeister's Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. Bd. 7. S. 514.



Zeit wurden die Tiere aus einer Karotis entblutet unter gleichzeitiger Einführung isotonischer Salzlösung in eine Jugularvene, bis nur noch ganz wässeriges, stark verdünntes Blut aus der Arterie kam und die Organe blass und blutleer aussahen. Zur Untersuchung verwendet wurden in allen Versuchen: 1. Lunge mit Trachea und Kehlkopf, 2. Nieren, 3. Muskel, 4. Gelenke (beide Kniegelenke mit möglichst wenig Knochenteilen und von Muskelsubstanz möglichst befreit), 5. Blut.

| Nummer | Gewicht g | Dosis | Stunden vor der Tötung | Reaktion für Lunge und Trachea | Gewicht g | Reaktion für die Nieren | Gewicht g | Reaktion für den Muskel | Gewicht g | Reaktion für die Gelenke | Gewicht g | Reaktion für das Blut |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 1. Salizylsaures Natron. | | | | | | | |
| 1 | 1300 | 1 g | 24 | stark | 11 | sehr stark | 10 | schwach | 11 | deutlich | 22 | nicht unters. |
| | | | | | 2. Brenzkatechinmonoazetsaures Kalzium. | | | | | | | |
| 1 | 1650 | 2 g<br>+ 1 g | 24<br>3 | sehr deutlich | 12 | stark | 14 | sehr schwach | 33 | schwach | 22 | stark |
| 2 | 1500 | 2 g<br>+ 2 g<br>+ 1 g | 48<br>20<br>2 | schwach | 10 | deutlich | 10 | fehlt | 14 | fehlt | 17 | deutlich |
| 3 Infiziert, Vaguspneumon. | 1200 | 2 g<br>+ 1 g | 24<br>2 | sehr deutlich | 9 | sehr deutlich | 10 | fehlt | 20 | deutlich | 15 | nicht unters. |
| | | | | | 3. Guajakol. | | | | | | | |
| 1 | 1650 | 0,5 ccm<br>+ 0,5 ccm<br>+ 0,75 ccm | 24<br>22<br>2 | schwach | 9 | stark, Geruch deutlich | 10 | fehlt | 32 | fehlt | 20 | deutlich |
| 2 | 1000 | 1,0 ccm | 22 | deutlich | 7 | sehr deutlich, wie oben | 12 | fehlt | 12 | fehlt | 19 | nicht unters. |
| 3 Infiziert, Vaguspneumon. | 1200 | 1,0 ccm | 20 | deutlich | 10 | deutlich, wie oben | 13 | fehlt | 18 | fehlt | 20 | deutlich |

Zur Bestimmung des Gehaltes an Salizylsäure wurde so verfahren, wie es Bondi und Jacoby genau beschrieben haben. Auch zur Bestimmung des Gehaltes an Brenzkatechinmonoazetsäure konnte ebenso verfahren werden, da diese Verbindung sich mit Aether aus den angesäuerten Organextrakten extrahieren lässt und Violettfärbung gibt wie die Salizylsäure, deren Intensität ein brauchbares Mass für den relativen Gehalt bildet. Zur Bestimmung des Guajakolgehaltes wurde nicht mit verdünnter Schwefelsäure, sondern mit doppelt so starker Salzsäure bzw. mit salzsaurem Alkohol gekocht bzw. extrahiert, um etwa in den Organen oder dem Blut vorhandene Guajakol-Aetherschwefelsäure zu spalten. Die Fällung des letzten Abdampfrückstandes mit Bleiazetat wurde unterlassen; der Aetherextrakt aus demselben auch wieder bei Zimmertemperatur verdunstet, wobei merklicher Guajakolgehalt sich schon am Geruch des Rückstandes kundgab, der mit absolutem Alkohol — je 2 ccm —

aufgenommen und mit etwas Eisenchloridlösung geprüft wurde, die bei starkem Guajakolgehalt blaugrüne, bei schwächerem graugrünliche Färbung gibt. Bei je einem der Tiere, die brenzkatechinmonoazetsaures Kalzium und Guajakol erhielten, wurde allgemeine Infektion durch Injektion von Staphylokokken in die Bauchhöhle erzeugt und ausserdem durch beiderseitige Vagusdurchschneidung am Halse die Lunge pneumonisch gemacht.

Nebenstehende Tabelle gibt eine Uebersicht über die Ergebnisse.

Es ist folgendes daraus unmittelbar zu ersehen:

1. Ueberall, wo es untersucht wurde, enthält das Blut die betreffende Substanz reichlich. Am nächsten kommt ihr stets die Niere, als Hauptausscheidungsorgan.

2. In dem Salizylsäureversuch enthielten die Gelenke mehr Salizylsäure als die Muskulatur, womit ihr besonderes Elektionsvermögen dafür bestätigt ist. Aber auch die Atmungsorgane enthielten nicht wenig Salizylsäure. Angesichts der bekannten antikatarrhalischen Wirkung des Aspirins usw. ist dieser Befund bemerkenswert (Bondi und Jacoby hatten die Atmungsorgane nicht in den Kreis ihrer Versuche gezogen).

3. In den Versuchen mit Guajakol enthielten die Atmungsorgane stets diese Substanz, Muskeln und Gelenke niemals.

4. Von den Versuchen mit brenzkatechinmonoazetsaurem Kalzium war in einem in den Gelenken keine Spur der Substanz nachweisbar, in zwei anderen, darunter einem mit allgemeiner Infektion, war die Reaktion „schwach“. Die Atmungsorgane enthielten in allen Fällen Brenzkatechinmonoazetsäure.

Es darf also aus unseren Versuchsergebnissen gefolgert werden, dass die Atmungsorgane ein besonderes Elektions- bzw. Speicherungsvermögen für Guajakol besitzen, ebenso für die Brenzkatechinmonoazetsäure in erheblichem Masse, wogegen die Speicherung in den Gelenken hier geringer ist.

---



XIV.

# Beiträge zur Biologie der Lymphozyten[1]).

Von

Dr. S. Bergel.

(Hierzu Tafeln VI—VII.)

---

Die grundlegenden Blutuntersuchungen Ehrlich's hatten zu dem Hauptergebnis geführt, dass die polymorphkernigen neutrophilen granulierten Leukozyten und die einkernigen basophilen ungranulierten Lymphozyten zwei in morphologischer, färberischer und genetischer Beziehung verschiedene Zelltypen darstellen. Wenn diese Lehre auch noch nicht allgemein anerkannt ist, sondern einzelne Autoren alle weissen Blutkörperchen von einem einheitlichen Grundtypus abstammen und direkt ineinander übergehen lassen, so neigt doch die grosse Mehrzahl der Forscher der Ehrlich'schen dualistischen Anschauung zu. Ausser dieser prinzipiellen Meinungsverschiedenheit bietet die meisten Schwierigkeiten die Frage nach der Abgrenzung der Lymphozytengruppe, bzw. der Stellung der sogen. grossen Mononukleären und der Uebergangsformen im System der weissen Blutkörperchen. Einige Autoren stehen auf dem Standpunkt, dass die grossen Einkernigen von den Lymphozyten abstammen, andere glauben sie von dem myeloischen System herleiten zu sollen, und wieder andere halten sie für eine selbständige Zellart. Die Plasmazellen sind wohl allgemein als Lymphozytenabkömmlinge anerkannt. Ein grosses Hindernis für die Klärung dieser Fragen war es, dass man lediglich auf die histologischen und färberischen Zellmerkmale angewiesen war, die natürlich mit der Verfeinerung der Untersuchungsmethoden in gewisser Weise variierten und abweichende Resultate ergaben, während man über die funktionellen Eigenschaften der lymphozytären Gebilde, die doch etwa $^1/_4$ aller weissen Blutkörperchen ausmachen, und unmöglich ohne Zweck und Bedeutung sein können, nichts wusste. Nachdem ich aber vor einer Reihe von Jahren den Nachweis erbringen konnte, dass die Lymphozyten ein fettspaltendes Ferment enthalten und absondern, erhielt die Ehrlich'sche Lehre von der prinzipiellen Trennung der obengenannten Zelltypen durch den Nachweis auch ihrer funktionellen Verschiedenartigkeit die endgültige Bestätigung und es eröffnete sich die Möglichkeit, schon auf Grund der lipolytischen Funktion der Lymphozyten, vielleicht nicht einmal ihrer einzigen, eine Reihe von ungeklärten

---

1) Vortrag, gehalten in der Berliner medizinischen Gesellschaft am 23. 7. 1919. — Die Untersuchungen sind z. T. mit den Mitteln ausgeführt, die dem Verfasser von der Gesellschaft Deutscher Naturforscher und Aerzte aus der Adelheid Bleichröder-Stiftung zur Verfügung gestellt wurden.

Fragen der Lösung näherzubringen und ein biologisch-klinisches Verständnis der bei vielen Krankheitszuständen gesetzmässig beobachteten Lymphozytose zu gewinnen. Durch den Nachweis des fettspaltenden Fermentes in den Lymphozyten erhielt z. B. der mehrfach bestätigte Befund seine biologische Begründung, dass bei Zuführung reiner Fettnahrung die Anzahl der Lymphozyten steigt, und dass diese sowie die Lymphdrüsen bei der Fettverdauung eine Rolle spielen. Die auffallende, aber vielfach gemachte Beobachtung, dass in den letzten Kriegsjahren auch bei anscheinend Gesunden eine Verschiebung des gewohnten Blutbildes zugunsten der Lymphozyten eingetreten ist, erklärt sich meiner Ansicht nach ungezwungen folgendermassen: Infolge der schweren Unterernährung wird das Reservematerial des Körpers, insbesondere das eigene Körperfett angegriffen und abgebaut. Es ist eine schon früher experimentell und klinisch erwiesene Tatsache, dass während eines Inanitionszustandes eine starke Fettvermehrung im Blut gefunden wird. Als Reaktion dagegen muss auch die fettspaltende Wirkung des Blutes eine stärkere werden, um zu ermöglichen, dass das mobilisierte Körperfett den gesteigerten Anforderungen entsprechend gespalten wird. Daher die reaktive starke Vermehrung der lipolytischen Lymphozyten. Ein im übrigen schon in der Friedenszeit bekannter klinischer Befund, dass im Hungerzustand eine Vermehrung der Lymphozyten und erhöhte Fettspaltung im Blut stattfindet. Auf die vielfachen Beziehungen der Lymphozytose zur Fettspaltung und Bakteriolyse habe ich schon früher hingewiesen. Gerade bei denjenigen Erkrankungen nämlich, deren Erreger fettartig sind, besonders bei Tuberkulose, Lepra und Lues, wird eine lokale und allgemeine Lymphozytose beobachtet, die ich als eine Reaktionserscheinung gegen die lipoiden Krankheitsstoffe auffasse. Ich konnte im einzelnen nachweisen, dass nach Injektionen von Oelen oder Lezithin in die Brust- oder Bauchhöhle von Tieren Exsudate erzeugt werden, die ungemein reich an Lymphozyten sind, die eine Lipase enthalten, die emulgierten Tröpfchen in ihren Zellleib aufnehmen und dort verdauen, bzw. in Lymphdrüsen und Milz weiterführen; ich habe ferner im Kaiser Wilhelm-Institut für experimentelle Therapie in Dahlem festgestellt, dass auf die intraperitoneale Injektion von roten Blutkörperchen, die eine Lipoidhülle besitzen, gerade die lipolytischen einkernigen weissen Blutkörperchen in Reaktion treten, dass sie es sind, welche die Erythrozyten aufnehmen, um ihren Zellleib agglutinieren und schliesslich ihre Hülle lösen. Es ergab sich, dass bei der Hämolyse der Ambozeptor von dem Lymphozytenferment gebildet wird, das sich nach mehrfacher Vorbehandlung spezifisch gegen das Lipoid der homologen Blutkörperchenart einstellt. In dem gleichen Institut habe ich den Nachweis führen können, dass nach intraperitonealer Injektion von Tuberkelbazillen besonders bei tuberkuloseresistenten Tieren, z. B. weissen Mäusen, die Tuberkelbazillen von den Lymphozyten aufgenommen und in ihrem Zellleibe, nach mehrfacher Vorbehandlung nicht bloss schneller, sondern auch ausserhalb desselben in der Peritonealflüssigkeit, ihrer Fetthülle entkleidet werden, und dadurch in die nur nach der modifizierten Gram'schen Methode färbbare Much'sche granuläre Form übergehen. Dieselben Fähigkeiten besitzen bzw. gewinnen auch die Lymphdrüsen. Die Lympho-



zyten erwiesen sich vermöge ihres lipolytischen Fermentes als eine spezifische Waffe gegen die Fettsubstanz der Tuberkelbazillen. Aehnlich wie bei der Tuberkulose liegen die Verhältnisse bei der Lepra. Im höchsten Grad bemerkenswert sind weiterhin die vielfachen Beziehungen, die zwischen lipoidhaltigem Lueserreger, Lymphozytose, Lymphdrüsenschwellung, Fettspaltung und Wassermann'scher Reaktion bestehen, auf die ich jetzt nicht näher eingehen kann. Es ist ein allgemeines biologisches Gesetz, das durch noch viele andere anatomische, klinische und experimentelle Befunde gestützt ist, dass Substanzen, Krankheitserreger fett- bzw. lipoidartigen Charakters die Lymphozyten chemotaktisch anlocken, dass auf fetthaltige Antigene die Lymphozyten als Antikörperbildner reagieren, die das Antigen abbauen, zerstören. Die Lymphozyten besitzen eben einen Rezeptorenapparat, der auf Fette eingestellt ist. Die alte Anschauung, dass akute Infektionen mit Leukozytose, chronische mit Lymphozytose einhergehen, muss zugunsten der tieferen Erkenntnis fallen gelassen werden. In der Tat gelingt es auch, wie gesagt, künstlich durch intraperitoneale bzw. intrapleurale Injektionen von Fetten oder Lipoiden elektiv eine starke, fast ausschliessliche Lymphozytenansammlung zu erzeugen. Wohl haben einige Autoren darüber berichtet, dass nach Injektionen gewisser Substanzen ein lymphozytenreiches Exsudat zustande kommt, z. B. Wolff-Eisner und v. Torday usw., ebenso hat u. a. Wolff-Eisner die aktive Emigrationsfähigkeit der Lymphozyten als Ausdruck einer Chemotaxis vermutet, aber das gesetzmässige Auftreten einer Lymphozytose nach Einverleibung von Substanzen bestimmter chemischer Konstitution und die biologische Bedeutung dieser Lymphozytose, sowie der exakte Nachweis der elektiven Chemotaxis ist bisher nicht erbracht worden, und konnte erst nach der Erkenntnis der lipolytischen Funktion der Lymphozyten aufgedeckt werden.

Bei meinen Untersuchungen der Beziehungen zwischen der Einführung von fett- und lipoidartigen Substanzen und dem Auftreten von lymphozytären Elementen in den Exsudaten konnte ich ferner bemerkenswerte gesetzmässige morphologische Veränderungen feststellen, die sich sowohl am Kerne wie am Protoplasma der lymphozytären Zellen abspielen, und die infolge eindeutiger objektiver Befunde eine Klärung mancher ungelöster Fragen herbeizuführen imstande sind. Bei der systematischen Beobachtung des morphologischen und färberischen Verhaltens der Exsudatzellen vor der Aufnahme der emulgierten Fetttröpfchen und in den verschiedenen Phasen des Aufnahme- und Verdauungsprozesses innerhalb dieser Zellen konnten bisher unbekannte, aber charakteristische und stets in gleicher Weise sich wiederholende Veränderungen an den einzelnen Bestandteilen der Zellelemente wahrgenommen werden, die typisch waren für das jeweilige Funktionsstadium der Zelle, einerseits für den Zustand der Ruhe und andererseits für die verschiedenen Phasen der Zelltätigkeit. Sie erinnern, abgesehen von einzelnen neuen Befunden, prinzipiell an ähnliche Erscheinungen, die bei manchen sezernierenden Organzellen festgestellt sind. Heidenhain hatte beobachtet, dass in den Speicheldrüsenzellen usw.

die Kerne im Zustande der Ruhe und der angestrengten Arbeit wesentliche Verschiedenheiten aufweisen; starke Veränderungen des Zellkernes sind auch in sezernierenden Zellen von insektenfressenden Pflanzen festgestellt worden. Ferner sind Kernveränderungen infolge von Ermüdungserscheinungen an den Ganglienzellen verschiedener Tiere besonders von Mann gefunden worden. Auf die Arbeiten Haberland's bezüglich Gestaltsveränderungen des Kerns bei Pflanzen-, bzw. Korschelt's, Hertwig's bei Tierzellen sei hier nur hingewiesen.

Als Versuchstiere für meine Experimente wurden besonders Meerschweinchen und Kaninchen benutzt. Injiziert wurde Mandelöl, Knochenöl, Lezithin in Emulsion und meist 10 proz. Lezithin in öliger Lösung, sowohl in die Brust- wie in die Bauchhöhle; Meerschweinchen erhielten z. B. 1 g intrapleural und 2 g intraperitoneal. Das Exsudat wurde alsdann in gewissen Zwischenräumen mittels Glaskapillaren entnommen, und vor allem auf seinen Zellgehalt sowie auf das morphologische und färberische Verhalten der einzelnen Zellteile bei der Aufnahme und in den verschiedenen Stadien während der Verarbeitung der Fette geachtet. In der lebenden Zelle, wenn sie mit Fetttröpfchen angefüllt ist, ist es nicht gut möglich, feinere Veränderungen der Kernstruktur und besonders ihre Identifizierung mit den lymphozytären Elementen nachzuweisen, sondern man ist auf die Färbung des fixierten Präparates angewiesen.

Gefärbt wurde zur Kontrolle nach verschiedenen Methoden, mit Hämatoxylin-Eosin, Triazid, mit dem Pappenheim'schen Gemisch Methylgrün-Pyronin, nach May-Grünwald, aber allermeist wurde die Giemsafärbung benutzt, die sich am besten bewährte und auch die schönsten Bilder lieferte. Ausserdem wurden zum Zwecke des Studiums der Genese der Exsudatzellen die Auflagerungen, die sich nach den Injektionen von Lezithin in öliger Lösung auf den serösen Häuten besonders der Brusthöhle bildeten, sowie das Netz, die Milz und die Leber histologisch untersucht. Die Befunde waren im einzelnen folgende: 4—5 Stunden nach der Injektion ist der Zellgehalt sehr gering, das Fett zu einem Teile emulgiert. Nach 10—12 Stunden trifft man eine grössere Anzahl von polymorphkernigen Leukozyten neben einer relativ schon beträchlichen Menge von einkernigen ungranulierten basophilen Lymphozyten (Taf. VI, Abb. 1). Letztere haben noch meist die gewöhnliche Form der kleinen Lymphozyten mit grossem, fast ganz rundem Kern und schmalem Protoplasmasaum; daneben findet man vereinzelt Typen mit ganz leicht eingebuchtetem Kern. Nach 24 Stunden sind die Polymorphkernigen auch noch in gewisser Zahl vorhanden, aber die Lymphozyten sind schon absolut deutlich vermehrt; man findet bereits eine gewisse Anzahl von Lymphozyten, deren Kern etwas gekrümmt ist, an einer Seite eine etwas tiefere Einbuchtung zeigt, und die einen etwas breiteren Protoplasmasaum besitzen. Einige Lymphozyten haben bereits 1—2 Fetttröpfchen in das Protoplasma aufgenommen (Taf. VI, Abb. 2); an dieser Stelle pflegt dann gewöhnlich der Zellleib etwas ausgebuchtet zu erscheinen. Häufig sieht man, was besonders interessant und auch an den Bildern deutlich zu erkennen ist, ausgesprochene pseudopodienartige Fortsätze selbst an kleineren und mittleren Lymphozyten, in deren peripheren Teilen phago-



zytierte Fetttröpfchen sich befinden (Taf. VI, Abb. 3). Nach 1½ bis 2 Tagen ist die Anzahl der Polymorphkernigen sehr zurückgegangen, die einkernigen ungranulierten Basophilen haben sich weiter beträchtlich vermehrt, es findet eine starke Phagozytose von Fetttröpfchen häufig mittels Pseudopodien, und zwar lediglich durch diese Zellen statt, während die Polymorphkernigen das Fett in ihren Körper nicht oder nur ganz ausnahmsweise einmal aufnehmen. An den lymphozytären Elementen beobachtet man nun gerade in diesem Stadium gesteigerter Funktion ausserdem Veränderungen des ursprünglich runden Kernes, man sieht ihn eine ovale, abgeplattete Gestalt annehmen, die weiterhin eine stärkere Krümmung bis zuweilen zur Nierenform aufweist, man findet eine, selten auch zwei etwas tiefere Einbuchtungen, und häufig war die Beobachtung, dass die Fetttröpfchen, wie wir das auch in den Photogrammen sehen, in der Konkavität des manchmal bis zur Hufeisenform gekrümmten Kernes lagen, von ihm wie umklammert waren (Taf. VI, Abb. 4 u. 5). Die morphologische und tinktorielle Aehnlichkeit dieser Zellen mit grossen Einkernigen und Uebergangsformen ist sehr stark. Daneben waren auch noch typische kleine und mittlere Lymphozyten mit rundem Kern und wenig Protoplasma in grösserer Anzahl vorhanden. Aber selbst bei stärkerer Einkerbung und Krümmung war der Kern der Einkernigen immer auffallend dick, plump und grobbalkig, niemals durch dünne Verbindungsfäden getrennt und, abgesehen von den differenten färberischen Merkmalen des Protoplasmas, von den polymorphen Zellen sofort zu unterscheiden. Das Protoplasma hatte an Menge beträchtlich zugenommen, die Zellen waren daher meist viel grösser. Oefter fand man in dem Exsudat Gebilde, die abgestossenen Endothelzellen ähnlich sahen, und die zuweilen leichte Veränderungen ihrer Zellkonturen aufwiesen. Nach 3—4 Tagen war ungefähr der gleiche morphologische Befund zu erheben. Polymorphkernige Zellen waren nur vereinzelt zu sehen, an der Aufnahme der Fetttröpfchen waren sie nicht oder nur ganz ausnahmsweise beteiligt, dagegen waren in den massenhaft vorhandenen lymphozytären Elementen viele Fetttröpfchen phagozytiert. Neben Zellen vom Typus der grossen Lymphozyten, die bei grossem Protoplasmaleib einen mehr rundlichen, oft exzentrisch gelagerten Kern besassen, sah man eine grosse Anzahl von ungranulierten basophilen einkernigen Zellen mit gekrümmtem, an einer, höchstens zwei Stellen eingebuchtetem, aber immer grobbalkigem, plumpem Kern, ihr Protoplasmaleib war ziemlich umfangreich, Typen vom Charakter der grossen Mononukleären und der Uebergangsformen. Zellteilungserscheinungen wurden oft beobachtet, manche Zellen hatten zwei meist ganz runde oder etwas ovale Kerne. Zuweilen konnte wahrgenommen werden, dass nicht bloss das Protoplasma die Fetttröpfchen aufnahm, sondern dass auch der Kern im gefärbten Präparat von hellen, durchsichtigen Stellen wie durchlöchert war. Die Phagozytose pflegt schliesslich so stark zu werden, dass ein grosser Teil der lymphozytären Elemente mit Fetttröpfchen vollgepfropft ist, und in diesem Zustande ist oft der Kern in abgeplatteter und stark gekrümmter Form exzentrisch, oft ganz am Rande der Zelle gelagert, ähnlich den sogenannten Fettzellen

(Taf. VI, Abb. 6). Sehr häufig beobachtet man, wie auch unsere Bilder zeigen, dass um grössere Fetttropfen kranz- oder vielmehr kugelförmig lymphozytäre Elemente, einkernige ungranulierte basophile Zellen gelagert sind, die oft breitleibig aufsitzend, oft mit kürzeren oder längeren Fortsätzen sich der Tropfenoberfläche eng anschmiegend, an ihrer unteren Begrenzung deutlich die Form eines Hohlkugelabschnittes zeigen, und in ihrem Protoplasma mehr oder weniger fein verteilte Fetttröpfchen enthalten (Taf. VI u. VII, Abb. 7—11). Bei diesen oft starken Formveränderungen der ganzen Zelle, des Kernes und Protoplasmas, spielen ausser den aktiven, durch die Funktion bedingten Faktoren auch rein mechanische, durch den gegenseitigen Druck der vielen um die Tropfenoberfläche gelagerten Elemente eine Rolle. Man hat direkt den Eindruck, dass die lymphozytären Zellen mit ihren Fortsätzen sich an die Fetttropfen fest ansaugen und einzelne Teilchen in ihren Körper aufnehmen. Auch Zellen mit mehreren Kernen, riesenzellenähnliche Gebilde werden nicht selten gefunden. Nach 5 Tagen besteht das Exsudat fast ausschliesslich aus einkernigen ungranulierten basophilen Zellen, meist vom Typus der grossen Lymphozyten, aber auch kleine Lymphozyten sind in gewisser Anzahl vorhanden; polymorphkernige Leukozyten sind nur ganz vereinzelt zu sehen. Bei geringer Menge injizierten Oeles fängt der Tröpfchengehalt des Zellkörpers um diese Zeit bereits an abzunehmen, die stark eingebuchteten und gekrümmten Kernformen bilden sich zurück, werden viel weniger häufig sichtbar, der Kern zeigt wieder eine mehr ovale, der rundlichen sich nähernde Gestalt, liegt aber noch öfter exzentrisch. Am 6. und 7. Tage (Taf. VII, Abb. 12) sind in dem Exsudat gleichfalls fast ausnahmslos lymphozytäre Zellen von meist grossem, aber jetzt schon in ziemlicher Menge auch wieder von kleinem Typus. Das Protoplasma ist häufig schon leer oder enthält nur noch wenig Fetttröpfchen, ist aber meist noch ziemlich breit, der Kern zeigt nur an verhältnismässig wenig Exemplaren eine leicht gekrümmte Form, grössere Einbuchtungen oder stärkere Krümmungen sind gar nicht mehr zu sehen, häufig hat er schon eine runde oder fast runde Gestalt und liegt manchmal noch exzentrisch, oft auch schon in der Mitte. Nach etwa 8—9 Tagen (Taf. VII, Abb. 13) zeigt der Charakter des Exsudates noch weitere Veränderungen, indem jetzt wieder, wie zu Anfang, der Typus der Lymphozyten mit rundem oder fast rundem Kern und kleinem ungranuliertem basophilem Protoplasma überwiegt, neben Zellen vom grossen Lymphozytentypus, Fetttröpfchen sind fast ganz aus den Zellen verschwunden. Dass man öfter degenerierte oder in Degeneration befindliche Zellen findet, ist begreiflich. Auf der Höhe der Tätigkeit erscheint die Färbbarkeit der ganzen Zelle, sowohl des Kernes wie des Protoplasmas, bei gewissen Färbemethoden manchmal etwas weniger intensiv, als im Zustande der Ruhe; die Unterschiede sind aber, wenn überhaupt, nicht wesentlich. Ferner konnte beobachtet werden, dass die Zellen bei sehr gesteigerter Funktion eine leichtere Verletzlichkeit ihres Körpers aufwiesen, so dass sie bei Zerrungen, Quetschungen hin und wieder Zerfallserscheinungen zeigten; bei der Technik der Ausstrichpräparate muss hierauf Rücksicht genommen werden. Aber





selbst bei degenerierten, in Zerfall begriffenen Zellen war noch der Unterschied zwischen einkernigen und polymorphkernigen gewöhnlich deutlich wahrzunehmen, auch hier sind die Kernfragmente bei den ersteren viel breiter, plumper, massiger als bei den polymorphen.

Die Tatsache, dass man imstande ist, durch Injektionen von Substanzen bestimmter chemischer Konstitution, von Fetten und Lipoiden in die Brust- und Bauchhöhle von Tieren chemotaktisch lymphozytäre Exsudate zu erzeugen, während die polymorphkernigen Leukozyten, die nach Injektion eiweissartiger Substanzen in Massen auftreten, hier nur in verschwindender Minderheit und auch nur zuerst für kurze Zeit vorhanden sind, dass ferner elektiv gerade nur diese lymphozytären Elemente die Fetttropfen, oft durch pseudopodienartige Fortsätze, phagozytieren und in ihrem Körperinnern verdauen, kann als ein weiterer Beweis gelten für das klinisch und anatomisch begründete Gesetz, dass auf Antigene fettartigen Charakters die Lymphozyten reagieren. Inwieweit hier ausserdem noch physikalisch-chemische Momente, Aenderungen der Oberflächenspannung u. dgl. mitspielen, soll späteren Untersuchungen vorbehalten bleiben. Infolge der Möglichkeit, in einer immerhin geschlossenen Körperhöhle bestimmte Zellgruppen auf chemotaktisch auf sie abgestimmte Substanzen einwirken zu lassen, liessen sich durch systematische Untersuchungen dieser Zellen während der verschiedenen Phasen ihrer Tätigkeit ausser den pseudopodienartigen Fortsätzen bestimmte Veränderungen der Zellbestandteile feststellen. Man konnte beobachten, dass dem jeweiligen Zustande der Ruhe und Tätigkeit eine verschiedene morphologische Beschaffenheit des Zellkerns und des Protoplasmas dieser Zellen entspricht, dass gesetzmässig eine funktionelle Zustandsänderung auch mit einer morphologischen Veränderung des Zellkörpers einhergeht. Es konnte aber andererseits auch festgestellt werden, dass zwar eine Wandlungsfähigkeit des Kernes und des Protoplasmas je nach dem Funktionszustande innerhalb gewisser Grenzen möglich ist, dass aber trotzdem die Lymphozyten stets ihren spezifischen lymphozytären Charakter beibehalten, dass sie niemals in polymorphkernige, granulierte, neutrophile Zellen übergehen, sondern dass tatsächlich die Lymphozyten in anatomischer und auch in funktioneller Beziehung ein vollkommen verschiedener Typus sind gegenüber den Leukozyten; innerhalb der Gruppe der Lymphozyten bilden aber die kleinen und grossen Formen mit rundem, gebogenem und eingekerbtem, zentral oder exzentrisch gelegenem Kern, also auch die den grossen Mononukleären und Uebergangsformen ähnlichen Zellen biologisch eine zusammengehörige Einheit, deren in einer gewissen Breite vorhandene morphologische Verschiedenheit an Kern und Protoplasma nur durch den jeweiligen Funktionszustand bedingt ist und infolgedessen kein trennendes Merkmal innerhalb der grossen Gruppe der einkernigen ungranulierten basophilen Zellen darstellt. Die Frage der prinzipiellen Trennung der Lymphozyten von den Leukozyten erscheint nunmehr endgültig gelöst, die der Bewegungsfähigkeit, der Pseudopodienbildung, der phagozytären Eigenschaften auch der kleinen

Lymphozyten im positiven Sinne entschieden. Die Untersuchungsresultate lassen auch den Schluss zu, dass die grossen Mononukleären und sogen. Uebergangsformen, die ein ungranuliertes basophiles Protoplasma besitzen, biologisch zur Lymphozytengruppe zu rechnen sind.

Man könnte vielleicht den Einwurf erheben, dass es sich bei den geschilderten Beobachtungen in Wirklichkeit gar nicht um gesetzmässige morphologische Veränderungen handelt, die durch den Funktionszustand der Zellen bedingt sind, sondern dass vielleicht beginnende Degenerationserscheinungen am Kern und am Protoplasma vorliegen. Gegen diese Auffassung spricht aber, abgesehen von dem Aussehen und der Färbbarkeit der Zellen vor allem der Umstand, dass man innerhalb der Körperhöhle einen zyklischen Ablauf der Zellveränderungen, wenn auch nicht an dem gleichen Zellindividuum, so doch an den Zellgruppen beobachten kann, und zwar von ihrer ursprünglichen Ruhegestalt mit dem runden Kern und dem schmalen Protoplasma, übergehend in den Zustand der Tätigkeit mit den beschriebenen Kern- und Protoplasmaveränderungen, und zurückkehrend zur Ausgangsform, dem runden Kern und dem schmalen Protoplasma, dass also auf die beschriebenen Veränderungen nicht der definitive Zerfall der Zellen, sondern vielmehr eine Rückkehr zur Norm, zum Ruhestadium folgt. Ebensowenig haben die beschriebenen Veränderungen etwas mit beginnenden Zellteilungen zu tun, die ja ein ganz anderes Aussehen darbieten; auch die Jugend oder das Alter der Zellen allein kann bei diesen Beobachtungen wohl kaum in Betracht kommen, da erstens die zeitlichen Differenzen verhältnismässig sehr gering sind, und vor allem aus den eben angegebenen Gründen eine alte Zelle wieder in ihren Jugendzustand zurückkehren müsste. Ebensowenig kann man bloss von reifen und unreifen Zellen sprechen. Man könnte ferner daran denken, dass die Kernveränderungen passiv und rein mechanisch durch Verdrängung infolge der aufgenommenen Fetttropfen hervorgerufen seien, allein es ist nicht gut anzunehmen, dass die Konsistenz des Kerns eine so geringe sei, dass sie den Fetttröpfchen nachgibt, zumal man beobachten kann, dass besonders im Beginn der Tätigkeit Zellen starke Krümmungen des Kernes aufweisen, und nur ein oder wenige kleine Fetttröpfchen, räumlich vom Kern entfernt, in ihrem Körper haben. Am ehesten wäre diese sehr geringe Möglichkeit noch bei prall gefüllten Zellen zu erwägen.

Viele klinischen Befunde lassen sich nun durch diese Beobachtungen ungezwungen erklären, da gerade bei solchen Krankheitszuständen, die im übrigen mit einer Lymphozytose einhergehen, derartig veränderte Lymphozyten gefunden und als „pathologische Lymphozyten", als sogenannte Riederformen bezeichnet werden; sie entsprechen höchstwahrscheinlich den von mir geschilderten, durch die gesteigerte Funktion bedingten Veränderungen der Lymphozyten, mit denen sie morphologisch identisch sind. Es erscheint daher richtiger, biologisch nicht von dem Auftreten „pathologischer Lymphozytenformen" bei gewissen Erkrankungen zu sprechen, sondern die Auffassung hat mehr Wahrscheinlichkeit für sich und erleichtert auch das klinische Verständnis, dass bei diesen Er-





krankungen lymphozytäre Elemente in Aktion bzw. in Reaktion treten, die während und infolge ihrer gesteigerten funktionellen Inanspruchnahme eine von der normalen Ruhegestalt abweichende Form annehmen; die Zellen an sich sind nicht pathologisch, sondern pathognomonisch für ein Stadium erhöhter Tätigkeit. Man wird also klinisch nicht bloss die Anzahl der Lymphozyten, ihre Vermehrung oder Verminderung berücksichtigen müssen, sondern auch ihre morphologische Beschaffenheit als Ausdruck ihres Funktionszustandes in Betracht zu ziehen haben. Aehnliche Befunde von Kernveränderung und Protoplasmavergrösserung während der gesteigerten Funktionsausübung der Lymphozyten habe ich auch bei meinen Hämagglutinations- und Hämolysestudien, und bei dem Abbau der Fetthüllen der Tuberkelbazillen durch diese Zellen beobachtet[1]).

Für die Anschauung, dass die grossen Mononukleären und Uebergangsformen sich z. T. wenigstens aus den Lymphozyten entwickeln, mit ihnen in einer Wechselbeziehung stehen und nur den morphologischen Ausdruck eines bestimmten Stadiums gesteigerter funktioneller Tätigkeit darstellen, spricht ausser den experimentellen Untersuchungen auch eine grosse Anzahl klinischer Befunde; freilich fehlt es auch hier nicht an Einwänden. — Grosse Einkernige und Uebergangsformen werden meist in gewissen Stadien besonders derjenigen Krankheiten beobachtet, die erfahrungsgemäss mit einer Vermehrung der Lymphozyten einhergehen, z. B. bei den akuten Formen der lymphatischen Leukämie, bei den aleukämischen Lymphadenosen, häufig bei Basedow, bei der Syphilis, bei der Tuberkulose, bei Malaria, Röteln, Variola, Parotitis epidemica usw. Ein Parallelismus von Lymphozytose und Vermehrung der grossen Einkernigen besteht auch bei der Anwendung sogen. automonotroper Mittel, Pilokarpin, Pituitrin, Cholin, wo die gleichzeitige Vermehrung der Lymphozyten und Mononukleären für eine chemotaktisch gleichsinnige Beeinflussung spricht, wie das auch Falta, Bertelli und Schweeger glauben. Auch bei der Fettverdauung sind neben den Lymphozyten meist die Uebergangsformen vermehrt. Wenn die Angaben verschiedener Autoren über die Beziehungen von Lymphozytose zur Vermehrung der Einkernigen und Uebergangsformen z. T. differente sind, so mag sich das vielleicht daraus erklären, dass die Untersuchungen während verschiedener Funktionsstadien gemacht wurden, und dass nicht immer gleichzeitig eine absolute Vermehrung sowohl der Lymphozyten im hergebrachten Sinne und der grossen Einkernigen und Uebergangsformen vorzuliegen braucht, sondern es ist sehr wohl denkbar, dass in einem gewissen Krankheitsstadium die in Wirklichkeit vermehrten Zellen des lymphatischen Systems zum kleinen Teil sich noch in Ruhe befinden, also als kleine typische Lymphozyten erscheinen, zum grösseren Teile aber in gesteigerter Tätigkeit sind, also als Mononukleäre und Uebergangsformen morphologisch sich präsentieren; in diesem Fall wird eine Mononukleose bzw. starke Vermehrung der Uebergangsformen einhergehen können mit einer Verminderung der

1) Zeitschr. f. Tuberk. 1914. Bd. 22. H. 4. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1912. Bd. 106.



Lymphozyten im hergebrachten Sinne bei in Wirklichkeit gleichsinniger Beeinflussung der lymphatischen Elemente. Im übrigen ist oft eine Grenze gar nicht zu ziehen, da man bei manchen Bildern nicht mit Bestimmtheit sagen kann, was ein grosser Lymphozyt und was eine Mononukleäre ist. Schon gewisse, unter physiologischen Verhältnissen erhobene Befunde finden in den geschilderten Untersuchungsergebnissen ihre Erklärung. Köllicker, später Virchow und weiterhin v. Ebner haben festgestellt, dass in den ersten Chylusgefässen sehr viele Lymphozyten gesehen werden mit eingebuchtetem, hufeisenförmig gekrümmtem Kern. Das spricht nun nicht, wie z. B. Grawitz meint, dafür, dass hier Uebergänge von Lymphozyten zu Leukozyten stattfinden, sondern erklärt sich wohl dadurch, dass in den ersten Chylusgefässen, wo sehr viele Fetttröpfchen vorhanden sind, die Lymphozyten in einem Zustand sehr gesteigerter Tätigkeit sich befinden und infolgedessen die veränderte Kernkonfiguration aufweisen. Im weiteren Verlaufe nimmt einerseits, wie ebenfalls festgestellt ist, die Zahl der Fetttröpfchen sehr ab, und die Lymphe des Ductus thoracicus zeigt daher z. T. bereits im Ruhestadium sich befindende Lymphozyten, also die kleinen Formen mit rundem Kern und schmalem Protoplasmasaum, und nur viel weniger sogen. Uebergangsformen. Es ist im übrigen interessant, dass auch in den Darmepithelzellen, in denen nach unseren heutigen Kenntnissen die Rückverwandlung der resorbierten wasserlöslichen Fettbestandteile in Neutralfett stattfindet, von Asher bestimmte morphologische Unterschiede während des Hungerns und nach Fütterung gefunden wurden, was auf eine aktive Tätigkeit dieser Zellen bei der Resorption bzw. Verdauung schliessen lässt.

Um einen Einblick in die Entstehung der Exsudatzellen zu gewinnen, habe ich die Auflagerungen, die sich besonders nach den intrapleuralen Injektionen von Lezithin in öliger Lösung auf der Serosa bildeten, sowie das Netz, Milz und Leber histologisch untersucht. Die Befunde erscheinen um so bemerkenswerter, als es sich bei den Auflagerungen um ein Untersuchungsobjekt handelt, das die in Betracht kommenden Bestandteile fast isoliert enthält, also eine eindeutigere Beobachtung zulässt. Ich konnte ebenfalls das, was auch andere Autoren schon beschrieben haben (Widal, Orth, Schridde, Hirschfeld, Schwarz u. a.), feststellen, dass die Lymphozyten nicht, wie Ehrlich annahm, nur passiv ausgeschwemmt werden, sondern aktiv aus den Gefässen in die Gewebe auswandern; ich konnte Lymphozyten in der zufällig abgehobenen Gefässwand steckend nachweisen (Taf. VII, Abb. 14). Ich konnte ferner in dem freien Exsudat feststellen, dass sie Protoplasmafortsätze ausstrecken, kürzere und längere, schmälere und breitere, mit denen sie Fetttröpfchen phagozytieren, dass sie sich mit einem grösseren oder kleineren Teil ihres Zellleibes eng der Form grösserer Fetttröpfchen anschmiegen, also sich aktiv bewegen und Lokomotionsfähigkeit besitzen. Nach den Injektionen von Lezithin in öliger Lösung treten aus den in die Beläge hineingewachsenen jungen Gefässen und aus den Gefässen des Netzes unvergleichlich viel mehr einkernige Lymphozyten als polymorphkernige Leukozyten aus, weil Fette eben eine elektive Anlockungsfähigkeit für die Lymphozyten



besitzen; es ist also zum mindesten ein sehr grosser Teil der einkernigen Exsudatzellen hämatogenen Ursprungs. Ich konnte aber neben einem oft massenhaften Auswandern von einkernigen weissen Blutkörperchen aus den Gefässen und einer haufenweisen Umlagerung der Gefässe mit diesen Zellen (Taf. VII, Abb. 15) beobachten, dass Adventitiazellen zu einem Teil noch an der Gefässwand hingen, zu einem Teil von ihr losgelöst waren (Taf. VII, Abb. 16); es lässt sich allerdings nicht immer ausschliessen, dass diese Zellen sich nicht umgekehrt den Gefässwänden anlegen. Diese ursprünglichen Adventitiazellen sieht man dann auch in einiger Entfernung von den Gefässen in beträchtlicher Anzahl und in veränderter Gestalt wieder, sie haben ein mehr gequollenes Aussehen, eine fast rundliche Form mit vakuolärem Protoplasma und weniger intensiv färbbarem Kern, und besitzen phagozytäre Eigenschaften. Sie unterscheiden sich zunächst deutlich von den einkernigen weissen Blutkörperchen, die z. T. in dem Gefässraum vorhanden sind, z. T. direkt in der Gefässwand stecken, teils ausserhalb der Gefässe näher oder ferner dem Gefässrohr in grösseren Mengen liegen, dadurch, dass letztere vorerst einen kreisrunden, sehr stark färbbaren Kern und einen kleineren, ganz gleichmässig gefärbten Protoplasmaleib besitzen. In etwas weiterer Entfernung von den Gefässen haben aber auch diese Lymphozyten ihre Gestalt verändert, der Kern bleibt zwar zunächst noch der gleiche, er liegt aber öfter etwas exzentrisch, und schon jetzt sieht man manchmal in dem noch kleinen Lymphozytenleibe Fetttröpfchen eingelagert, wobei öfter eine Abplattung bzw. leichte Krümmung des Kernes beobachtet wird, später wird der Protoplasmasaum breiter. Also auch die kleinen Lymphozyten haben, was geleugnet wurde, was wir aber auch in den Exsudaten selbst häufig konstatieren konnten, amöboide Beweglichkeit und phagozytäre Fähigkeiten. Da die Emigration aus den Gefässen eine fast ausschliesslich lymphozytäre ist, während innerhalb derselben Gefässe sehr viele polymorphkernige Zellen liegen, die nicht auswandern (Taf. VI, Abb. 17 u. 18), so ist dadurch meines Wissens zum ersten Male die chemotaktische elektive Einwirkung der injizierten Substanz gerade auf die lymphozytären Elemente eindeutig und zwingend erwiesen. In dem Exsudat selbst sieht man ferner Zellen, die teils ohne weiteres als abgestossene Endothelien zu erkennen sind, teils gewisse Aenderungen ihrer äusseren Begrenzungsfläche erlitten haben, die sie den lymphozytären Elementen zwar ähnlicher machen, aber doch meist eine Unterscheidung zulassen.

Kurz zusammengefasst sind die wesentlichsten Resultate der Untersuchungen, dass die Fette und Lipoide eine elektive chemotaktische Anziehung auf die auch innerhalb der Gefässe befindlichen lymphozytären Elemente ausüben, dass nur diese und nicht die Leukozyten auswandern und die Fetttröpfchen in ihren Körper aufnehmen und verarbeiten, bzw. z. T. in die Lymphdrüsen und Milz weiterführen, dass die Lymphozyten die Fähigkeit besitzen, aktiv aus den Gefässen zu wandern, Protoplasmafortsätze auszustrecken, mit denen sie die Tröpfchen erfassen, sich grösseren kugelförmigen Fetttropfen mit einem Teile ihres Zellkörpers



dicht anzulagern, dass sie also amöboide Beweglichkeit und Ortsbewegungen haben, dass auch schon die kleinen lymphozytären Formen Fetten gegenüber phagozytäre Eigenschaften besitzen, und dass bei der Aufnahme und Verarbeitung dieser Fettstoffe in dem Zellleib gesetzmässige Veränderungen an dem Zellkern und an dem Protoplasma während der einzelnen Stadien des Funktionsvorganges festzustellen sind. Diese Veränderungen, Abplattungen, Krümmungen, Einkerbungen, exzentrische Lage des Kerns, Grösserwerden des Protoplasmas bei der Tätigkeit und Rückkehr zur runden Form des Kerns mit geringem Protoplasma in der Ruhe spielen sich indessen nur innerhalb einer gewissen Breite ab, stets behalten die Lymphozyten ihre sonstigen charakteristischen Hauptmerkmale bei und niemals finden Uebergänge des lymphozytären Typus in den des leukozytären statt. Die Gruppe der Lymphozyten ist weiter zu fassen, als Ehrlich es getan hat; auch die mononukleären Zellen und die Uebergangsformen, die charakterisiert sind durch einen zwar gekrümmten und etwas eingebuchteten, aber niemals polymorphen Kern und durch ein ungranuliertes basophiles Protoplasma, sind funktionell zur Gruppe der lymphozytären Elemente zu rechnen, da man feststellen kann, dass Zellformen mit derartigen morphologischen Kennzeichen sich aus bzw. zu typischen Lymphozyten umbilden können. Der grösste Teil der Exsudatzellen nach Oel- bzw. Lipoidinjektionen ist hämatogenen Ursprungs, ein Teil stammt von Adventitiazellen ab, und nur ein geringer Teil ist endothelialer Herkunft. Die bei gewissen Erkrankungen regelmässig gefundene Vermehrung der grossen Einkernigen und der Uebergangsformen gleichzeitig mit oder auch ohne Lymphozytose kommt durch die gesteigerte funktionelle Inanspruchnahme und dadurch bedingte Gestaltsveränderung der Lymphozyten zustande. Die klinische Bedeutung der Lymphozytose als Abwehrreaktion des Organismus gegenüber Krankheitserregern fettartigen Charakters ist durch den Befund des fettspaltenden Fermentes in den Lymphozyten biologisch verständlich geworden und gewinnt noch durch den Nachweis der amöboiden Beweglichkeit, der elektiven Emigrationsfähigkeit, der phagozytären Eigenschaften und der durch die Funktion bedingten morphologischen Veränderungen der Lymphozyten an Sicherheit.

Es wäre zweckmässig, wenn neben der allzu einseitigen morphologischen Betrachtung des Blutbildes eine mehr klinisch-biologische, funktionelle Auffassung Platz greifen würde, da wir dartun konnten, dass die morphologischen Veränderungen in einer gewissen Breite nur der äussere Ausdruck für das innere Geschehen in der Zelle sind, dessen Wesen wir zu ergründen suchen. Die morphologischen Einzeluntersuchungen, so wertvoll sie an sich auch sein mögen, dürfen nicht ausschliesslicher Selbstzweck, sondern nur Mittel zum Zweck der Erkenntnis der inneren Vorgänge eines Lebensprozesses sein.

---

XV.

Aus der inneren B-Abteilung des Allerheiligen-Hospitals Breslau (Primärarzt Prof. Dr. Forschbach) und dem Festungslazarett X in Posen (Leitender Arzt: San.-Rat Dr. Caro).

# Beiträge zur Kenntnis des Wesens der Wassermann'schen Reaktion.

I. Mitteilung.

## Die Wassermann'sche Reaktion und der Lipasegehalt des Liquor cerebrospinalis.

Von

**H. E. Lorenz.**

(Mit 1 Kurve im Text.)

Es darf als sicher gelten, dass bei der Wassermann'schen Reaktion (Wa.R.) neben spezifischen Immunitätsvorgängen unspezifische Reaktionen eine wichtige, vielleicht ausschlaggebende Rolle spielen in der Form von kolloidalen Fällungen und Adsorption des Komplements. Die Ersatzmöglichkeit des Antigens durch Lipoide führt zu der Vorstellung, dass als Allgemeinerscheinung der Lues eine Störung des Lipoidhaushaltes anzusehen und anzunehmen ist, dass diese Störung bei der Lues die Regel ist.

Wie diese Störung sich abspielt, davon können wir uns vorderhand gar kein Bild machen, aber die Vermutung, dass diese Störung, die sich „bei der luetischen Nephrose in einer exquisit-lipoiden Degeneration der Epithelien der Hauptstücke" zeigt (Munk), „anscheinend auch der Wa.R. zugrunde liege" (F. Müller), drängt sich uns auf.

So wird man sich denn auch den positiven Ausfall mit nichtluetischen Seren, wie er gelegentlich immer wieder beschrieben wird, mit solchen Veränderungen des Lipoidstoffwechsels erklären können, wie es jüngst Toeniessen getan hat, der über zwei Fälle von Feldnephritis berichtet, die im Stadium hochgradiger Oedeme und Albuminurie positive Reaktion hatten, die mit Schwinden der Oedeme und der Albuminurie ohne antiluetische Behandlung negativ wurde. Die Veränderungen des Lipoidstoffwechsels glaubt Toeniessen mit der fettigen Degeneration der Tubuli in Zusammenhang bringen zu können.

Eine solche Vermutung gewinnt nun sicher sehr an Wahrscheinlichkeit, wenn wir die Resultate von Versuchen in Betracht ziehen, wie sie von Bittorf und Schidorsky gemacht sind. Diese beobachteten nämlich, dass positive Wa.R. auftreten könne, wenn lipoidreiche Organe (Leber, Gehirn, Rückenmark) durch einen unspezifischen Prozess (z. B. Tumor) zerstört würden. Gleiches berichtet auch Georg Friedländer in zwei



Fällen von akuter Leberatrophie bei Kindern, die für das Bestehen einer Lues keinen Anhalt boten. Darauf fussend, gingen nun die beiden erstgenannten Autoren an die experimentelle Prüfung der Frage. Sie zerstörten beim Meerschweinchen ohne Narkose teils das Gehirn, teils die Leber, und konnten nun — schon wenige Stunden später — bei dem übergrossen Teil der Tiere das Auftreten einer positiven Wa.R. feststellen. Ihre Folgerung daraus, dass in der Lipoidvermehrung im Blute oder im Auftreten von Eiweisslipoidverbindungen die Ursache der positiven Reaktion zu suchen sei, enthält sicher etwas Richtiges, wenn sie auch in dieser Ausschliesslichkeit nicht angenommen werden kann. Darauf komme ich noch weiter unten zu sprechen.

Jedenfalls ist ihnen beizustimmen, dass Citron's Annahme eines die Reaktion bedingenden Toxolipoids zum mindesten überflüssig ist und dass die Beobachtungen von Wolfsohn und von Reicher, dass nach Narkose eine vorübergehende positive Wa.R. auftreten kann, sich bequem mit der Annahme einer zeitweiligen Lipoidvermehrung im Serum in Einklang bringen lassen.

In diesem Zusammenhang scheinen mir von besonderem Interesse eine ganze Reihe von Fällen zu sein, die bei einer nichtluetischen Meningitis eine positive Wa.R. im Liquor aufweisen (Zaloziecki, Hauptmann, Mucha, Jahnel, Zadek, Kraemer). Während jedoch die Fälle von Zaloziecki, Hauptmann, Mucha, Jahnel und der eine Fall von Kraemer gleichzeitig auch einen positiven Blutwassermann haben, ist dies bei den Fällen Zadek's und dem zweiten Falle Kraemer's nicht der Fall. Die Erklärung Zaloziecki's und der anderen Autoren, die die Ursache der positiven Wa.R. im Liquor bei ihren Fällen in der erhöhten Permeabilität der erkrankten Meningen zu finden glaubten, mag wohl für ihre Fälle zutreffen, aber bei den Fällen Zadek's und dem zweiten Fall Kraemer's müssen doch andere Zusammenhänge bestehen, denn da die Wa.R. im Blute negativ ist, können auch luetische Antikörper aus dem Blute in den Liquor nicht übertreten. Dass hier, wie Plaut von dem zweiten Kraemer'schen Falle annimmt, etwa ein technischer Versager vorliege, scheint mir bei dem öfteren Vorkommen nicht recht glaubhaft, und eine solche Annahme verliert mir noch mehr an Wahrscheinlichkeit bei Berücksichtigung einer Reihe von Fällen, die ich in der Zeit von April 1915 bis März 1916 im Allerheiligen-Hospital auf meiner Station zu beobachten Gelegenheit hatte.

Fall 1. Klara M., 17 Jahre, mit Tuberkulose erblich belastet und mit Drüsentuberkulose behaftet, wird am 21. 4. 1915 mit meningitischen Erscheinungen eingeliefert. Die Lumbalpunktion am 21. und 22. 4. ergibt Nonne-Apelt +, Esbach 11 bis 13 Tstr., Lymphozyten stark vermehrt (bis 20). Die vom Punktat am 22. 4. eingesandte Probe ergab positive Wa.R., obgleich das Blut negativ reagierte. Die Sektion ergab eine ausgebreitete tuberkulöse Meningitis.

Fall 2. Edmund W., 20 Jahre, mit Tuberkulose erblich belastet, wird am 7. 5. 1915 in das Allerheiligen-Hospital mit ausgesprochenen meningitischen Erscheinungen eingeliefert. Das Lumbalpunktat vom gleichen Tage ergab folgende Reaktionen: Nonne-Apelt +, Eiweiss 5 Tstr., Lymphozyten und Polynukleäre bis 100, Wa.R. + (Menschenherzextrakt). Am 14. 5. ergab der Liquor folgenden Befund: Nonne-Apelt +, Eiweiss $5^1/_2$ Tstr., mikroskopisch viel Lymphozyten und Polynukleäre,



Wa.R. mit Menschenherzextrakt —, mit Meerschweinchenextrakt halbe Hemmung, mit Luesleberextrakt von 0,2—0,5 stark +. Blut: Wa.R. —. Am 18. 5. Liquor: Nonne-Apelt +, Eiweiss 5 Tstr., Lymphozyten und Polynukleäre noch stark vermehrt, Wa.R. mit Menschenherzextrakt —, Meerschweinchenextrakt 0,4 und 0,5 Kuppe, Luesleberextrakt 0,4 und 0,5 Kuppe. Am 21. 5. Liquor: Nonne-Apelt +, Eiweiss 4 Tstr., Lymphozyten vereinzelt, Polynukleäre reichlich, Wa.R. mit Menschenherzextrakt —, mit Meerschweinchenextrakt 0,4 und 0,5 Kuppe, mit Luesleberextrakt 0,2 bis 0,5 Kuppe, mit Cholesterin-Ochsenherzextrakt 0,2 bis 0,5 ++, Wa.R. im Blut —. Am 1. 6. Liquor: Nonne-Apelt +, Eiweiss 3 Tstr., Lymphozyten bis 12, Polynukleäre vereinzelt, Wa.R. mit allen Extrakten glatt negativ.

Irgendwelche Infektionserreger waren im Liquor nicht gefunden worden. Irgendwelche spezifische Therapie hatte nicht stattgefunden. Am 25. 7. kam W. bei gutem Allgemeinzustand und ohne irgendwelche Krankheitserscheinungen in ein Genesungsheim, von wo er am 30. 8. gesund entlassen wurde.

Fall 3. Erna G., 5 Jahre, wird am 15. 7. 1915 in tief benommenem Zustand eingeliefert. Es handelt sich um eine ausgesprochene Meningitis tuberculosa. Die Untersuchung des Liquors, der täglich abgelassen wurde, ergab: 15. 7. Nonne-Apelt +, Eiweiss 2 Tstr., Lymphozyten 30—40, Polynukleäre 2—4, Tuberkelbazillen +; am 17. 7. Nonne-Apelt schwach +, Eiweiss 1 Tstr., Lymphozyten 2—3, Tuberkelbazillen fraglich; 19. 7. Nonne-Apelt —, Eiweiss $1^1/_2$ Tstr., Lymphozyten 5—8, Tuberkelbazillen +.

Die Ergebnisse der Wa.R. sind in folgender Tabelle verzeichnet:

| Datum | Wa.R. | | |
|---|---|---|---|
| | mit Menschenherzextrakt | mit Meerschweinchenherzextrakt | mit Luesleberextrakt |
| 15. 7. | 0,2—0,4 —, 0,5 Kuppe | 0,2—0,5 Kuppe | 0,2—0,5 Kuppe bis grosse Kuppe |
| 16. 7. | 0,2—0,5 — | 0,2—0,5 Kuppe | 0,2 und 0,3 Kuppe, 0,4 u. 0,5 ++ |
| 17. 7. | 0,2—0,5 — | 0,2—0,5 Kuppe | 0,2 kleine Kuppe, 0,4 u. 0,5 fast + |
| 18. 7. | 0,2—0,5 — | 0,2—0,5 Kuppe | 0,2 —, 0,4 fast +, 0,5 ++ |
| 19. 7. | 0,2—0,5 — | 0,2—0,5 Kuppe bis grosse Kuppe | 0,2 —, 0,4 u. 0,5 ++ |
| 20. 7. | 0,2—0,5 — | 0,2—0,3 —, 0,4 u. 0,5 Kuppe | 0,2—0,5 Kuppe |
| 21. 7. | 0,2—0,5 — | 0,2—0,5 — | 0,2—0,5 Kuppe |

Der Blutwassermann war negativ. Am 21. 7. erfolgte der Exitus. Die Sektion ergab eine ausgebreitete Tuberkulose fast aller Organe.

Fall 4. Charlotte Sch., $2^1/_2$ Jahre, wird am 21. 8. 1915 mit ausgesprochener Meningitis eingeliefert. Lumbalpunktion ergibt trüben Liquor, Nonne-Apelt +, Esbach 2 Tst., Lymphozyten 20—25, Leukozyten 2—3, Tuberkelbazillen —. Die meningitischen Erscheinungen schreiten rapid fort. Lumbalpunktion am 22. 8.: Liquor getrübt, Nonne-Apelt schwach +, Esbach $1^1/_4$ Tstr., Lymphozyten 15—20, Leukozyten 3, Tuberkelbazillen —. Wa.R. mit Menschenherzextrakt 0,1 —, 0,2 Kuppe, 0,3 gr. Kuppe, 0,4 und 0,5 fast +; mit Meerschweinchenherzextrakt 0,1 —, 0,2 kl. Kuppe, 0,3 und 0,4 gr. Kuppe, 0,5 fast +; mit Luesleberextrakt 0,1—0,5 Kuppe. Blutwassermann —.

Am 23. 8. erfolgte der Tod. Die Sektion ergibt tuberkulöse Meningitis und Lymphdrüsentuberkulose.

Fall 5. Anna Gl., 41 Jahre, wird am 1. 11. 1915 mit meningitischen Erscheinungen eingeliefert. Sie hatte am 26. 10. eine Fehlgeburt gehabt. In der

Folge entwickelt sich das Bild einer Diplokokkensepsis. Auf den Blutplatten wachsen gramnegative Diplokokken. Der Blutwassermann ist das erste Mal fraglich, das zweite Mal negativ. Die fast täglich wiederholte Lumbalpunktion ergibt folgende Resultate: 2. 11. Nonne-Apelt ++, Esbach 4 Tstr., Lymphozyten vereinzelt, Leukozyten massenhaft, gramnegative Diplokokken +, jedoch liegen diese Diplokokken nicht nesterweise und nicht intrazellulär. Wa.R. +. 4. 11. Nonne-Apelt +, Esbach 5 Tstr., Leukozyten massenhaft, Lymphozyten vereinzelt, gramnegative Diplokokken ++, Wa.R. schwach +. 5. 11. Nonne-Apelt +, Esbach 7 Tstr., Leukozyten massenhaft, Lymphozyten vereinzelt, Diplokokken +, Wa.R. —. 6. 11. Nonne-Apelt +, Eiweiss 4 Tstr., Leukozyten reichlich, Lymphozyten vereinzelt, Diplokokken +, Wa.R. —. 8. 11. Nonne-Apelt +, Eiweiss 8 Tstr., Leukozyten stark vermehrt, Lymphozyten vereinzelt, Diplokokken +, Wa.R. schwach +. Am 8. 11. abends Exitus. Sektion ergab septische Endometritis mit septischer Leber und Niere, eitrige Basalmeningitis.

Die genaueren Ergebnisse der Wa.R. sind in folgender Tabelle verzeichnet:

| Datum | Wa.R. | | |
|---|---|---|---|
| | mit Menschenherzextrakt | mit Meerschweinchenherzextrakt | mit Luesleberextrakt |
| 2. 11. | 0,1 —, 0,2—0,5 ++ | 0,1 —, 0,2—0,5 ++ | 0,1 —, 0,2—0,5 ++ |
| 4. 11. | 0,1—0,5 — | 0,2 grosse Kuppe, 0,4 und 0,5 ++ | 0,2 —, 0,4 Kuppe, 0,5 grosse Kuppe |
| 5. 11. | 0,1—0,5 — | 0,2—0,5 Kuppe | 0,2—0,5 kleine Kuppe |
| 6. 11. | 0,1—0,5 — | 0,2—,0,4 Kuppe, 0,5 grosse Kuppe | 0,1—0,5 — |
| 8. 11. | 0,2 —, 0,4 u. 0,5 fast + | 0,2—0,4 fast +, 0,5 ++ | 0,2 —, 0,4 u. 0,5 fast + |

Fall 6. Emma K., 38 Jahre, wird am 6. 3. 1916 mit unklaren Symptomen eingeliefert. Am 7. 3. finden sich meningitische Erscheinungen. Die Lumpalpunktion sichert die Diagnose: Meningitis epidemica. Behandlung erfolgte vom 8. 3. ab mit täglicher Lumbalpunktion und nachfolgender Injektion von 20 ccm Meningokokkenserum. Der Fall ist geheilt, die Untersuchungsergebnisse des Liquors sind in folgender Tabelle zusammengestellt:

| Datum | Wa.R. | | Nonne-Apelt | Esbach | Leukozyten | Lymphozyten | Meningokokken | Blut-Wa.R. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | mit Menschenherzextrakt | mit Luesleberextrakt | | | | | | | |
| 7. 3. | 0,1—0,5 — | 0,1—0,5 — | + | 4 | etwa 200 | 15—20 | + | | |
| 8. 3. | 0,1 u. 0,2 —, 0,3 u 0,4 Kuppe, 0,5 fast + | 0,1 u. 0,2 —, 0,4 Kuppe, 0,5 + | + | 7 | „ 200 | wenig | + | — | |
| 9. 3. | 0,1—0,5 — | 0,1—0,5 — | + | 5½ | „ 200 | „ | wenig | | |
| 10. 3. | 0,1—0,5 — | 0,1—0,5 — | + | 5 | „ 200 | „ | viel | | |
| 11. 3. | 0,1—0,5 — | 0,1—0,5 — | + | 4½ | „ 100 | „ | wenig | | |
| 12. 3. | 0,1—0,5 — | 0,1—0,3 —, 0,4 u. 0,5 Kuppe | + | 6 | „ 80 bis 100 | 3—5 | „ | | |
| 13. 3. | 0,1—0,3 —, 0,4 u. 0,5 Kuppe | 0,1—0,3 — 0,4 u. 0,5 Kuppe | + | 6 | etwa 200 | wenig | „ | — | Mit Meningokokkenserum Wa.R. —. |
| 14. 3. | | | + | 6 | „ 200 | „ | „ | | |
| 15. 3. | 0,1—0,3 —, 0,4 u. 0,5 ++ | 0,1—0,3 —, 0,4 u. 0,5 ++ | + | 7½ | „ 150 | „ | „ | | |
| 16. 3. | 0,1--0,5 — | 0,1—0,5 — | + | 9½ | „ 150 | „ | — | | |



| Datum | Wa.R. | | Nonne-Apelt | Esbach | Leukozyten | Lymphozyten | Meningokokken | Blut-Wa.R. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | mit Menschenherzextrakt | mit Luesleberextrakt | | | | | | | |
| 17. 3. | | | + | $8^1/_2$ | etwa 150 | wenig | + | | |
| 18. 3. | 0,1 u. 0,2 —, 0,3 u. 0,4 Kuppe, 0,5 gr. Kuppe | 0,2 gr. Kuppe, 0,4 u. 0,5 ++ | + | 14 | „ 80 bis 100 | 10 | ganz vereinzelt | | |
| 19. 3. | | | | | | | ganz vereinzelt | | Nur wenige Tropfen entleert. |
| 21. 3. | 0,1—0,5 — | 0,1—0,5 — | + | 6 | etwa 100 | 20 | — | | |
| 23. 3. | | | | | | | — | | Nur wenige Tropfen entleert. |

Alle diese Fälle haben das Gemeinsame, dass sie, obwohl der Blutwassermann durchaus negativ ist, und obwohl auch sonst kein Anzeichen für Lues vorliegt, doch im Liquor eine positive Wa.R. zeigen, die unter diesen Umständen nur als unspezifisch angesprochen werden kann. Und dieser Punkt scheidet sie, zusammen mit dem Fall Zadek's und dem einen Fall Kraemer's, grundsätzlich von denen, die Zaloziecki, Hauptmann und die anderen Autoren berichtet haben. Denn wie schon gesagt, haben diese Fälle zwar auch eine nichtspezifische Meningitis, bei der dennoch im Liquor eine positive Wa.R. auftritt, aber sie sind zugleich auch Luetiker oder haben wenigstens einen positiven Blutwassermann, so dass sich die Lues nicht ausschliessen lässt. Denn es wäre ja immerhin möglich, dass bei einem Teil der Fälle infolge der Störung des Lipoidstoffwechsels — wie er doch bei einer Entzündung in nächster Umgebung eines so lipoidreichen Organes wie das Zentralnervensystem eintreten kann — auch der Blutwassermann unspezifisch war. Doch bleibe das dahingestellt. Meine Fälle jedenfalls, sowie die Fälle Zadek's und der eine Fall Kraemer's hatten im Blut eine negative Wa.R., und so kann die Erklärung, wie sie Zaloziecki und die anderen Autoren in der erhöhten Permeabilität der erkrankten Meningen zu finden glaubten, für meine Fälle auch nicht zutreffen.

Ich beabsichtige durchaus nicht, diese Theorie, dass die erkrankten Meningen in erhöhtem Masse für Blutbestandteile, also auch für Luesantikörper, durchlässig seien, als falsch hinzustellen. Die Weil-Kafka'sche Reaktion spricht sehr dafür, dass diese Möglichkeit vorhanden ist. Plaut ist daher durchaus berechtigt, den zweiten Fall Kraemer's, bei dem der Blutwassermann schwach positiv war, in diesem Sinne zu erklären[1]). Aber wir müssen aus dem Vorkommen solcher Fälle, wie die meinigen, die Zadek's und der eine Kraemer'sche es sind, notwendigerweise den Schluss ziehen, dass die Erklärung Zaloziecki's und seiner Anhänger zum mindesten nicht ausreichend ist, dass noch andere Vorgänge eine Rolle spielen müssen.

Diese Vorgänge aber bei Berücksichtigung aller dafür in Betracht

1) **Dafür spricht auch mein Fall 86 (Tabelle I).**

kommender Faktoren mit dem erhöhten Ablauf des Lipoidstoffwechsels in Verbindung zu bringen, wie das auch Zadek tut, liegt denkbar nahe. Ich habe ja schon oben darauf hingewiesen. Es bleibt aber noch die Frage zu erörtern, ob die Vermehrung der Lipoide unmittelbar oder mittelbar auf den positiven Ausfall der Wa.R. einwirkt, mit anderen Worten, ob wir an eine Begünstigung der Präzipitationsvorgänge durch die Vermehrung der Lipoide, wie sie ohne Zweifel statthaben kann, denken sollen, oder ob wir, worauf auch schon Bittorf und Schidorsky hinwiesen, eine sekundäre Vermehrung der Lipase annehmen sollen. Diese Frage lassen die beiden Autoren offen.

Sehr wahrscheinlich wirkt die Lipoidvermehrung nach beiden Richtungen, nur dürfte die mittelbare Einwirkung auf dem Wege über die vermehrte Lipasenbildung die wichtigere sein. Denn alle kolloidalen Fällungsmethoden kranken doch letzten Endes daran, dass sie bei einer Reihe positiver Ausfälle doch auch eine nicht unerhebliche Zahl Versager haben, wie sie bei den biologischen Reaktionen so häufig nicht vorkommen.

Dass der Lipasegehalt des Serums von Einfluss auf die Wa.R. sein kann, hat Bergel in Erwägung gezogen, indem er an „eine Art Verdauung der lipoidartigen Lueserreger durch den fettspaltenden Antikörper" denkt. Ich kann mich dieser Vorstellungsweise nicht recht anschliessen. Viel eher kann es bei der Lues dadurch zu einer Vermehrung der Lipase im Serum kommen, dass auch hier, ähnlich wie es Bittorf und Schidorsky für ihren Fall von Carcinoma hepatis oder Glioma cerebri annehmen, sehr viel Lipoide und ihre Spaltprodukte in die Blutbahn kommen und zur Bildung von Lipasen Anlass geben, wenn man nicht gar daran denken sollte, dass die Spirochäte direkt ein fettspaltendes Ferment abgibt. Diese Möglichkeit muss zugegeben werden, wenn wir berücksichtigen, wie massenhaft die Spirochäte sich gerade in einem so lipoidreichen Organ wie die Leber ansammelt und in wie grossem Umfange sie dort die Lipoide abbaut, so dass die luetische Leber dreimal mehr Seifen enthält, als die normale, und gerade dadurch erst die Möglichkeit gegeben wird, aus ihr einen brauchbaren wässerigen Extrakt zu erhalten. Die Lipaffinität der Spirochäte wird weiterhin wahrscheinlich gemacht durch die „metaluetischen Erkrankungen" Tabes und Paralyse.

Indessen die Lipasevermehrung bei Lues im Serum als mit der Wa.R. parallel gehend nachweisen zu wollen, ist ein vergebliches Beginnen. v. Gonzenbach, der nach dieser Richtung hin Untersuchungen vornahm, gelangte zu keinem Resultat. Bauer fand den Lipasewert bei Lues durchaus nicht hoch, und Caro fand bei Lues teils erhöhte, teils normale, teils sogar erniedrigte Lipasewerte. Der Lipasegehalt ist eben im Serum von so vielen anderen Faktoren abhängig, dass mit ihm gewonnene Werte nicht verwandt werden können. Zwar Citron und Reicher fanden bei ihren Versuchen im allgemeinen eine Erhöhung des fettspaltenden Fermentes bei luetischen Seren, aber auch sie müssen zugeben, dass ein vollständiger Parallelismus nicht besteht. Wendet man sich nun den Verhältnissen im Liquor cerebrospinalis zu, so scheinen die Untersuchungsaussichten, wenn man die Literatur berücksichtigt, auch nicht viel besser zu liegen. Zwar konnten Citron und Reicher auch hier im Liquor einiger Paralytiker schwache Lipolyse nachweisen, während



normale Lumbalflüssigkeit sich nahezu indifferent verhält. Aber Untersuchungen von Kafka ergaben keinerlei Parallelismus zwischen positiver Wa.R. und lipolytischer Kraft. Schon bevor ich aber die Arbeiten dieser Autoren gelesen hatte, war ich daran gegangen, im Liquor den Lipasegehalt zu studieren und ihn mit dem Ausfall der Wa.R. zu vergleichen. Bestimmend war dabei für mich die Ueberlegung, dass ich im Liquor weniger als im Serum durch andere Einflüsse gestört werden könnte.

Als Untersuchungsmethode wählte ich die von Rona und Michaelis angegebene, die ich bei Caro erlernte[1]). Diese stalagmometrische Methode hat vor denjenigen, welche mit Titration der entstandenen Säuren arbeiten, und von denen Saxl klagt, dass keine von ihnen das Studium der Fettspaltung gestattet, den Vorzug, dass wir „in der Oberflächenspannung der wässerigen Lösungen der Ester im Vergleich zu der ihrer Spaltprodukte ein Charakteristikum von ganz hervorragender Schärfe" besitzen. Ich bin, um es hier vorweg zu nehmen, bei meinen Untersuchungen zu wesentlich anderen Resultaten wie Kafka gelangt, und führe das auf die Methode zurück. Denn auch Kafka hat die freiwerdenden Fettsäuren mit Phenolphthalein gegen Lauge titriert. Zu welch falschen Resultaten ein solches Arbeiten bei den zahlreichen „Puffersalzen" des Serums noch dazu mit einem so trägen Indikator, wie es das Phenolphthalein ist, führen muss, haben letzthin wieder in einer Arbeit über Blutgasanalysen Straub und Meier gezeigt, die als Methode der Wahl zur Feststellung der wahren Reaktion des Serums die Bestimmung der Kohlensäurekapazität bei bekannter Kohlensäurespannung bezeichnen.

Rona und Michaelis aber arbeiten, wie schon gesagt, auf ganz anderer Grundlage. Und wie andere Nachprüfer, so kann auch ich bestätigen, dass die Methode ein sicheres Arbeiten gewährleistet[2]).

Die Untersuchungsergebnisse habe ich in Tabelle I zusammengestellt. Ich muss dazu erwähnen, dass ich ursprünglich die Liquoruntersuchungen ebenso wie die Serumuntersuchungen mit 0,2 ccm Liquor ansetzte. Später (von Fall 13 ab) bin ich zu grösseren Mengen übergegangen (0,4 ccm) und habe den so gefundenen Durchschnittswert der Einzelbestimmungen durch 2 dividiert und dieses Resultat als definitiven Wert der Konstante notiert. Ich tat dies deswegen, weil ich gefunden hatte, dass ich — mit der immerhin doch noch groben Methode — so selbst noch kleinere Lipasewerte erfassen konnte, die mir bei der Verwendung geringerer Liquormengen sicher entgangen wären. Berechtigt war ich zu diesem Verfahren 1. auf Grund der Angaben Bauer's, dass Zusatz verschiedener Serummengen zum Tributyrin annähernd direkt proportionale Lipasewerte ergibt, 2. auf Grund eigener Versuche, die diese Angabe bestätigte. Der Phosphatzusatz betrug 0,2 ccm einer Mischung aus 1 Teil primärer und 2 Teilen sekundärer Phosphatlösung. Die Tributyrinlösung wurde jedesmal frisch hergestellt. Am Anfang und am Ende des Versuches wurde ihre Tropfenzahl kontrolliert. Es wurden stets 10 ccm verwandt. Eine weitere Kontrolle war ein Gemisch von 10 ccm Tributyrin und 0,2 ccm Phosphatlösung. Ausserdem wurden immer noch Seren von annähernd bekannter Lipasekraft mit untersucht. Der ganze Versuch dauerte in der Regel 2 Stunden, während welcher 5 Einzelbestimmungen gemacht und von denen der Durchschnittswert bestimmt wurde. Unter 3 Einzelbestimmungen wurde

1) Bei Bauer genauer beschrieben.

2) Ich möchte auch an dieser Stelle meiner zuverlässigen Mitarbeiterin bei meinen Versuchen in Posen, Frl. Käthe Seibert, meinen besten Dank sagen.



nie herunter gegangen. Es zeigte sich dann aber, dass K. leicht einen etwas zu grossen Wert annahm. Dieser Umstand, dass wir bei weniger Bestimmungen einen höheren Wert erhalten, liegt im Ablauf der Lipolyse begründet. Die beigefügte Durchschnittskurve zeigt uns, dass etwa 5 Minuten nach Ansetzen des Versuches die Fettspaltung im vollsten Gange ist. Schon nach $^1/_2$ Stunde hat die lipolytische Kraft wesentlich nachgelassen, um dann im Laufe der nächsten $1^1/_2$ Stunden sich immer mehr dem Nullpunkt zu nähern. Es ist nun klar, dass ich, wenn ich nur 3 Einzelbestimmungen zu verschiedenen Zeiten mache und daraus den Durchschnitt berechne, der erhaltene Wert höher sein muss, als wenn ich 5 Einzelbestimmungen berücksichtige. Ich errechnete daher in diesen Fällen für K. einen reduzierten Wert, den ich in Klammern beigefügt habe (Fall 72—77, es sind nur Luesfälle). Diese korrigierten Wert habe ich dann beim Vergleich der Luesfälle mit den Nichtluesfällen berücksichtigt.

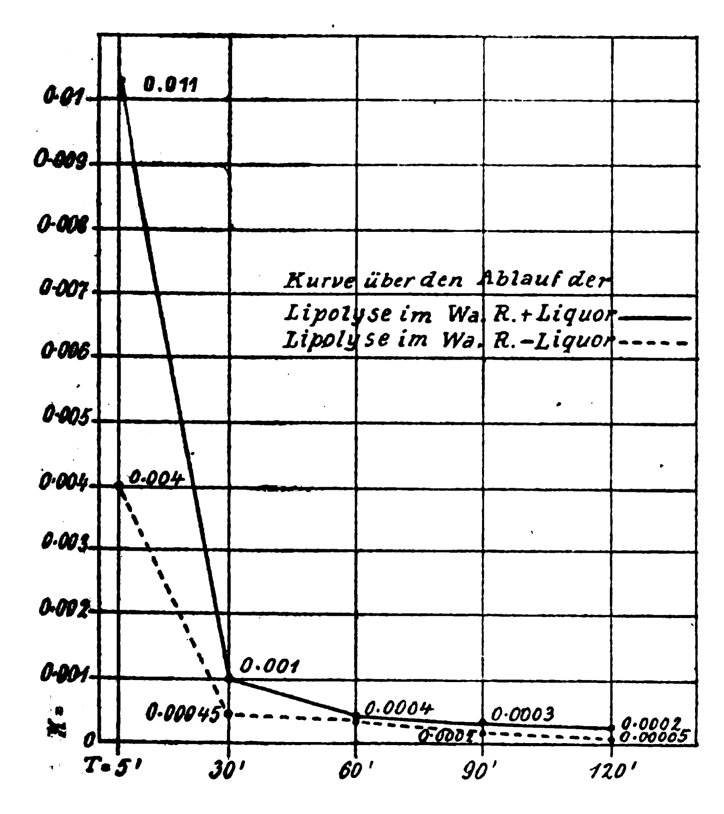
Tabelle I. **Zusammenfassung aller Fälle.**

| Diagnose | Blut | | Liquor cerebrospinalis | | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wa.R. | K. | N.-A. | Esbach | Lymphozyten | Wa.R. | K. | |
| Streptokokken-meningitis | . | . | + | . | . | — | 0 | |
| Tabes | ? | . | — | . | nicht vermehrt | schw. + | 0002238 | Klinisch sichere Tabes. |
| hirntumor | . | 0,01115 | + | . | sehr stark vermehrt | — | 0,00078 | |
| betes insip. | — | 0,0083373 | — | . | nicht vermehrt | — | 0 | |
| Hysterie | — | 0,012997 | — | . | do. | — | 0 | |
| Lues | — | 0,012219 | — | . | do. | — | 0,00078 | |
| Tabes | — | 0,007341 | + | . | 10–25 | + | 0,0042702 | |
| Lues | — | . | — | . | 3—5 | — | 0,00009 | |
| Tabes | + | 0,011331 | + | . | 10—12 | + | 0,002587 | |
| Tabes | + | 0,01004 | + | . | 20—25 | ++ | 0,003487 | |
| Hysterie | — | . | . | . | nicht vermehrt | — — | 0 | |
| Lues | + | . | — | . | do. | + | 0 | |
| Lues cerebri | + | . | + | . | 35—50 | + | 0,00149 | Von hier ab ist mit 0,4 (statt 0,2) Liquor gearbeitet und dementsprechend d. Durchschnittswert für K. noch einmal mit 2 dividiert. |
| Tabes | — | 0,01508 | + | . | 20—40 | schw. + | 0,0023721 | |
| Multiple Sklerose? | ? | 0,007828 | — | . | 2—5 | — | 0,0017959 | |
| Tabes | + | . | + | . | 15—25 | ++ | 0,0025854 | Breslauer Material. |
| Tabes (?) | — | . | + | . | 10—15 | — | 0,00149 | Klinisch sichere Tabes. |
| Fazialisparese | — | . | — | . | 0—2 | — | 0,00089 | |
| Tabes | + | . | + | . | bis 50 | + | 0,0005311 | Klinisch sichere Tabes. |
| Neurose | — | . | — | . | 0—2 | — | 0,000357 | |
| Neurose | — | . | — | . | 1—3 | — | 0,0002432 | |
| Neurose | — | . | — | . | 0—2 | — | 0,000288 | |
| Tabes | + | . | + | . | 15—20 | + | 0,0020841 | Aus Breslau stammendes Material. |
| Paralyse | — | 0,00876 | + | . | bis 50 | + | 0,0023609 | |
| Hysterie | — | . | — | . | 0—2 | — | 0 | |
| Apoplexie | — | 0,010477 | — | . | 0 | — | 0 | |
| Hirntumor | — | . | — | . | 0—2 | — | 0,000164 | |
| Jackson'sche Epilepsie | — — | . | schw. + | $^1/_2$ Tstr. | 1—2 | — | 0,0010584 | Breslauer Material. |
| Hirntumor | — | . | — | $^3/_4$ Tstr. | vereinzelt | — | 0,0007435 | do. |
| Lues cerebri | — | . | + | $3^1/_2$ | 34 | schw. + | 0,0022361 | do. |
| Meningitis tbc. | . | . | + | 3 | 80—90 | — | 0,00089 | do. Tbc. |
| Tabes | + | . | + | . | bis 40 | + | 0,0017517 | |
| Hysterie | — | 0,00816 | — | . | 0 | — | 0,0008876 | |
| Lues cerebri | + | 0,009784 | + | . | 20—30 | + | 0,0013061 | |

| Lfde. Nr. | Diagnose | Blut | | Liquor cerebrospinalis | | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | Wa.R. | K. | N.-A. | Esbach | Lymphozyten | Wa.R. | K. | |
| 35 | Neurose | — | . | — | . | 0 | — | 0 | |
| 36 | Lues cerebri | ? | . | + | . | 50—60 | + | 0,00089 | |
| 37 | Paralyse | + | . | + | $1\frac{1}{2}$ | bis 60 | ++ | 0,0013095 | Breslauer Material. |
| 38 | Anämie | — | . | — | $\frac{1}{2}$ | 1—2 | — | 0,000289 | do. |
| 39 | Floride Lues | + | . | schw. + | . | 6 | — | 0,00018 | do. |
| 40 | Meningitis tbc. | — | . | + | 3 | 80—90 | — | 0,00035 | do. |
| 41 | Tabes | + | 0,008438 | ++ | . | 30—40 | + | 0,0025452 | |
| 42 | Paralyse | — | 0,007091 | + | . | 20—30 | + | 0,0021747 | |
| 43 | Hyst., Basedow | — | 0,009726 | — | . | bis 10 | — | 0,00057 | |
| 44 | Fazialislähm. | — | 0,007612 | — | . | 0 | — | 0,00055 | |
| 45 | Tabes | + | 0,006847 | + | . | 30—50 | + | 0,024679 | |
| 46 | Ophthalmoplegia sinistra | — | 0,007181 | — | . | 0—3 | — | 0,000417 | |
| 47 | Meningitis tbc. | — | . | + | . | 20—25 | — | 0,0016763 | |
| 48 | Meningismus, Grippe-Pneum. | — | . | + | 3 | 6—7 | — | 0,0007342 | Von hier ab finden d… Untersuchungen n… in Breslau statt. |
| 49 | Meningitis tbc. | — | . | schw. + | 1 | 2—3 | — | 0,00141 | |
| 50 | Meningismus, Grippe-Pneum. | — | 0,0090046 | schw. + | 0 | 0—1 | — | 0,0013822 | |
| 51 | Psychose | — | . | — | $\frac{1}{2}$ | 5—6 | — | 0,0013735 | |
| 52 | Tabes | + | 0,006926 | schw. + | 1 | bis 13 | + | 0,0019063 | |
| 53 | Meningitis | . | . | + | 2 | bis 6 | — | 0,0005288 | |
| 54 | Chromvergift. | — | 0,006245 | — | 1 | 3 | — | 0,0006245 | |
| 55 | Tabes | + | 0,006039 | + | 2 | 4 | + | 0,0033681 | |
| 56 | Tabes | + | . | + | 2 | bis 17 | + | 0,002376 | |
| 57 | Lues cerebri | + | . | + | . | vermehrt | + | 0,0020593 | |
| 58 | Neurose | — | 0,00617 | — | 1 | 1—2 | — | 0,0002297 | |
| 59 | Apoplexie | — | 0,012474 | schw. + | 3 | 4—5 | — | 0,0012329 | |
| 60 | Lues cerebri | + | . | schw. + | $2\frac{1}{2}$ | bis 7 | + | 0,0034768 | |
| 61 | Lues cerebri | + | . | + | 9 | 3—4 | + | 0,0046129 | |
| 62 | Meningitis | — | 0,005458 | + | 2 | 33<br>60—70<br>27 | — | 0,001467<br>0,0013751<br>0,0013751 | Liquor von 3 verschie… denen Punktionen. Tbc. |
| 63 | Lues cerebri | + | 0,006929 | + | 4 | 40 | + | 0,0027684 | |
| 64 | Lues (behand.) | — | 0,008364 | — | 2 | bis 4 | — | 0,0005695 | |
| 65 | Epilepsie | — | . | — | 2 | 1—2 | — | 0,000381 | |
| 66 | Meningitis | — | 0,007851 | — | $1\frac{1}{2}$ | 0—1 | — | 0,000759 | |
| 67 | Lues | + | . | — | $1\frac{1}{2}$ | bis 3 | — | 0,000317 | |
| 68 | Meningitisverdacht | . | . | — | 1 | 4—5 | — | 0,00007 | Verdacht später bestä… tigt: Meningitis be… Grippe. |
| 69 | Meningitisverdacht | — | . | — | 1 | vereinzelt | — | 0,00007 | Fall 69 u. 70 dasselbe… Fall 69 ein Tag späte… wie 70 entnommen. |
| 70 | Meningitis tbc. | — | . | + | 5 | bis 7 | — | 0,00007 | |
| 71 | Tabes | + | . | + | 2 | 15—20 | + | 0,002641 | |
| 72 | Tabes | + | . | + | 3 | über 40 | + | 0,00386<br>(0,0023) | Versuch 72—77 nur i… 3 Bestimmungen, da… durch erhöhen sic… die Werte um etw… 0,0015, die korrigierten Werte sind i… Klammern beigesetz… und werden in de… Vergleichs-Tabelle… berücksichtigt. |
| 73 | Paralyse | + | . | + | $7\frac{1}{2}$ | 20—25 | + | 0,0039944<br>(0,0024) | |
| 74 | Tabes | + | . | schw. + | $2\frac{3}{4}$ | 15 | + | 0,003686<br>(0,0021) | |
| 75 | Tabes | + | . | + | $2\frac{3}{4}$ | 12—15 | + | 0,00374<br>(0,0022) | |
| 76 | Tabes | + | . | + | $4\frac{1}{2}$ | bis 3 | + | 0,00457<br>(0,0030) | |
| 77 | Tabes | + | . | + | 3 | über 40 | + | 0,004696<br>(0,0031) | |
| 78 | Lues cerebri | + | . | ++ | 7 | sehr stark vermehrt | + | 0,0032964 | Nach 3 Bestimmungen fast 0,005! |
| 79 | Tabes | + | 0,007918 | ++ | 3 | bis 5 | + | 0,0014162 | |

| Diagnose | Blut | | Liquor cerebrospinalis | | | | | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Wa.R. | K. | N.-A. | Esbach | Lymphozyten | Wa.R. | K. | |
| Tabes | + | . | + | 4 | stark vermehrt | + | 0,002777 | |
| Lues cerebri | + | . | schw. + | 3 | bis 30 | + | 0,0030816 | |
| Tabes | + | . | — | $1^1/_2$ | 5—6 | + | 0,0024571 | |
| Tabes | + | . | + | 3 | 50—60 | + | 0,0033015 | |
| Tabes | + | . | + | $1^1/_2$ | 45 | + | 0,0033116 | |
| Tabes | + | . | + | $3^1/_2$ | bis 45 | + | 0,0013984 | |
| Meningitis tbc. bei Lues | + | . | + | $3^1/_2$ | bis 100 | anf. — spät. + | 0,0007744 | Untersuchung mit schwach positiver Lumbalflüssigkeit. |

Des weiteren zeigt uns die Kurve, dass der wassermannpositive Liquor im allgemeinen eine weit höhere lipolytische Kraft hat, als die wassermannnegative Spinalflüssigkeit. Ein mehr detailliertes Bild bietet




davon aber Tabelle II. Bezeichne ich die Lipasewerte von 0—0,001 als negativ im Sinne einer erhöhten lipolytischen Kraft und im Vergleich zur Wa.R., die Werte von 0,001—0,002 als fraglich bzw. schwach positiv, die über 0,002 als sicher positiv, so habe ich die Tatsache zu verzeichnen, dass von 45 nichtluetischen Liquores keiner positive Reaktion und nur 8 fragliche Reaktionen gaben. Von 41 luetischen Liquores dagegen waren 2 negativ, 8 schwach positiv und 31 sicher positiv.

**Tabelle II. Vergleich der K. bei Lues des Zentralnervensystems und Nichtlues.**

| Wert von K. | Grad der Reaktion | Nichtlues | Lues cerebri | Tabes | Paralyse | Lues des Zentralnervensystems überhaupt |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | — | 8 (45) | | | | |
| über 0 bis 0,0005 | | 15 | | | | |
| über 0,0005 bis 0,001 | | 14 | 1 | 1 | | 2 (41) |
| über 0,001 bis 0,0015 | schw. + oder ? | 6 | 2 | 3 | 1 | 6 |
| über 0,0015 bis 0,002 | | 2 | | 2 | | 2 |
| über 0,002 bis 0,0025 | + | | 2 | 9 | 3 | 14 |
| über 0,0025 bis 0,003 | | | 1 | 5 | | 6 |
| über 0,003 bis 0,004 | | | 3 | 6 | | 9 |
| über 0,004 | | | 1 | 1 | | 2 |

Man kann also bei solchen Ergebnissen von einem Parallelgehen der lipolytischen Kraft und dem positiven Ausfall der Wa.R. mit all dem Recht sprechen, mit dem man biologische Reaktionen überhaupt in Parallele setzen darf. Es wäre aber voreilig, wollte man nun daraus schliessen, dass der vermehrte Lipasegehalt allein die Ursache der positiven Wa.R. sei. Denn einerseits ist das Mitwirken von Aminosäuren und Gallensäuren beim Ablauf der Wa.R. keineswegs von der Hand zu weisen, andererseits muss auch der Einfluss von Fettsäuren und fettsauren Estern und Salzen auf die Wa.R. näher studiert werden[1]). Denn der Mechanismus der Einwirkung der Lipase auf den Ausfall der Wa.R. kann wohl so gedacht werden, dass durch dieses lipolytische Ferment die Lipoide des Organextraktes aufgespalten werden, so dass Fettsäuren und Fettsäureester frei werden. Diese Fettsäuren und ihre Ester können dann in dem System Serum (bzw. Liquor) - Organextrakt-Komplement beitragen zu einer Ausfällung von Globulinen, die ja gar nicht makroskopisch sichtbar zu werden braucht (Jakobsthal), aber doch das Komplement zur Adsorption bringen kann, so dass es für den Hämolyseversuch später nicht mehr zur Verfügung steht.

Zum Schluss möchte ich noch kurz auf die Theorie Bergel's eingehen, dass nämlich die Lymphozyten die Träger der Lipase und somit des positiven Ausfalls der Wa.R. seien. Eine Stütze für seine aus Experimenten gewonnene Ansicht findet Bergel in der Beobachtung von Citron und Reicher, dass lymphozytenhaltige Zerebrospinalflüssigkeit die Luesreaktion gab, während die lymphozytenfreie Flüssigkeit die Reaktion meist negativ ausfallen liess. Auch Pappenheim und Kronfeld und mit ihnen Jakobsthal sehen die Ursache des positiven Ausfalls der Wa.R. im Liquor in einer Reaktion der „weissen Blutzellen" und ihrer Zerfallsprodukte.

Indessen hat Kafka bei seinen Untersuchungen luetischer Liquores stets in gleicher Weise positive Wa.R. erhalten, ganz gleichgültig, ob er die Reaktion mit dem Satz des Zentrifugats oder der überstehenden Flüssigkeit vornahm; und auch neuere Untersuchungen Caro's, die

1) Dahinzielende Versuche sind im Gange.

zurzeit noch nicht veröffentlicht sind[1]), haben ergeben, dass die Rolle der Lymphozyten als Lipaseträger zum mindesten noch recht zweifelhaft ist.

Wenn ich nun meine Versuche auf diesen Gesichtspunkt näher prüfe (Tabelle III), so muss ich mich der Ansicht Kafka's und Caro's anschliessen. Denn auch hier macht sich eine Abhängigkeit der lipolytischen Kraft oder des positiven Ausfalls der Wa.R. von der Menge der Lymphozyten in keiner Weise geltend. Im Gegenteil, ich habe meinen höchsten Wert bei einer Lymphozytenzahl von 3—4 im Gesichtsfeld erhalten, und andererseits findet sich ein Wert für K. = 0,00035 bei einer Menge von 80—90 Lymphozyten im Gesichtsfeld.

Tabelle III.

**Vergleich der Werte von K. und der Lymphozyten bei Lues (L) und Nichtlues (N).**

| Zahl der Lymphozyten | Werte für K. | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | von 0 bis 0,0005 | über 0,005 bis 0,001 | über 0,001 bis 0,0015 | über 0,0015 bis 0,002 | über 0,002 bis 0,0025 | über 0,0025 bis 0,003 | über 0,003 bis 0,004 | über 0,004 |
| 0 | N 2 + N 1 nicht gezählt | | N 2 | | | | | | |
| 1—5 | N 5 | N 12 | N 6 | N 4 L 1 | N 1 | L 1 | | L 2 | L 1 |
| 6—10 | | N 2 | N 3 | N 1 | | L 1 | | L 1 | |
| 11—15 | | | | L 1 | L 1 | L 2 | L 1 | | |
| 16—20 | | | | | | L 2 | L 1 | | |
| 21—25 | | | | | N 1 | L 1 | L 1 | L 1 | L 1 |
| 26—30 | | | | L 1 | | L 1 | | L 1 | |
| 31—40 | | | | | L 1 | L 2 | L 2 | L 2 | |
| über 40 und stark vermehrt | | N 1 | N 3 L 2 | N 1 L 3 | | L 4 | L 1 | L 2 | |

Ich will dabei die Richtigkeit der Versuche Bergel's, der seine Lymphozyten aus der Bauchhöhle erhielt, und die Pappenheim's, der die weissen Blutzellen an durch Hautfalten gezogenen Haarseilen fing, gar nicht bezweifeln. Nur darauf will ich hinweisen, dass man nach den Untersuchungen Lippmann's und seiner Mitarbeiter doch sehr im Zweifel sein kann, ob denn die Lymphozyten des Liquor cerebrospinalis wirklich mit den gleichaussehenden Blutzellen identisch sind, ob es sich nicht vielmehr bei jenen um Histiozyten handelt.

Zusammenfassend möchte ich demnach sagen:

1. Der positive Ausfall der Wa.R. bei krankhafter oder experimenteller Zerstörung lipoidreicher Organe legt den Gedanken nahe, dass mit dem Zustandekommen der positiven Wa.R. Veränderungen des Lipoidstoffwechsels im Zusammenhang stehen.

2. Die Erklärung Zaloziecki's, dass positive Wa.R. im Liquor bei nichtluetisch erkrankten Meningen auf eine erhöhte Durchlässigkeit der-

1) Zusatz bei der Korrektur: Inzwischen erschienen: Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 89. H. 1—2.

selben für luetische Blutantikörper zurückzuführen sei, genügt nicht, da auch positive Wa.R. im Liquor in solchen Fällen von Meningitis erhalten wird, wo das Blut negativ reagiert.

3. Die mit dem Zustandekommen der positiven Wa.R. im Liquor zusammenhängenden Veränderungen des Lipoidstoffwechsels beruhen auf einem erhöhten Lipasegehalt.

4. Die Rolle der Liquorlymphozyten als Träger der Lipase und damit als Urheber des positiven Ausfalls der Wa.R. ist unwahrscheinlich.

---

## Literaturverzeichnis.

Die lediglich auf die Wa.R. sich beziehenden Arbeiten sind hier nicht aufgeführt.

1) Bauer, Ueber das fettspaltende Ferment des Blutserums bei krankhaften Zuständen. Wiener klin. Wochenschr. 1912. Nr. 37. — 2) Bergel, Fettspaltendes Ferment in den Lymphozyten. Münch. med. Wochenschr. 1909. Nr. 2. — 3) Derselbe, Beziehungen der Lymphozyten zur Fettspaltung und Bakteriolyse. Ebenda. 1910. Nr. 32. — 4) Derselbe, Hämolyse, Lipolyse und die Rolle der einkernigen ungranulierten basophilen Zellen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 108. — 5) Derselbe, Weitere experimentelle Untersuchungen über Wesen und Ursprung der Hämagglutination. Zeitschr. f. Immun.-Forsch. Bd. 17. — 6) Bittorf und Schidorsky, Experimentelle Untersuchungen über das Wesen der Wa.R. Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 42. — 7) Caro, Fettspaltende Fermente im menschlichen Blutserum. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 78. — 8) Citron, Diskussion zu Peritz, Verein f. inn. Med. u. Kinderheilk. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 10. — 9) Citron und Reicher, Untersuchungen über das Fettspaltungsvermögen syphilitischer Sera usw. Berl. klin. Wochenschr. 1908. Nr. 30. — 10) Friedländer, G., Ueber akute gelbe Leberatrophie im Kindesalter. Inaug.-Diss. Breslau 1913. — 11) v. Gonzenbach, Theorie und praktische Bedeutung der Wa.R. Korr.-Bl. f. Schweizer Aerzte. 1915. Nr. 6 u. 8. — 12) Hauptmann, Die Permeabilität der Meningealgefässe. Neurol. Zentralbl. 1912. Nr. 15. — 13) Derselbe, Im Verein Freiburger Aerzte. 25.6.1914. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 30. — 14) Jahnel, Ueber das Vorkommen und die Bewertung positiver Wa.R. im Liquor bei Meningitis. Arch. f. Psych. u. Nervenheilkunde. Bd. 56. — 15) Jakobsthal, Zur Frage nach der Herkunft der die Wa.R. hervorrufenden Substanzen. Aerztl. Ver. Hamburg. 8. 2. 1910. Münch. med. Wochenschrift. 1910. Nr. 19. — 16) Derselbe, Ueber die praktische Bedeutung der Wa.R. Aerztl. Ver. Hamburg. 25. 2. 1913. Ebenda. 1913. Nr. 11. — 17) Kafka, Ueber die Bedingungen und die praktische und theoretische Bedeutung des Vorkommens hammelblutlösender Normalambozeptoren und des Komplements im Liquor cerebrospinalis. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 9. — 18) Derselbe, Zur Biologie des Liquor cerebrospinalis. Jahrb. d. Hamb. Staatskr. 1912. — 19) Kraemer, Ueber positiven Wassermann im Liquor bei nichtluetischer Meningitis. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 41. — 20) Kronfeld, Beitrag zum Studium der Wa.R. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 1. — 21) Lippmann und Brückner, Experimentelle Untersuchungen über die lokale Entstehung lymphozytenähnlicher Zellen. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 19. — 22) Lippmann und Plesch, Experimentelle und klinische Untersuchungen über die Entstehung und Bedeutung der Exsudatlymphozyten. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 118. — 23) Mucha, Die Salvarsanbehandlung der Syphilis. Wiener klin. Wochenschr. 1911. Nr. 27 u. 28. — 24) v. Müller, Bezeichnung und Begriffsbestimmung auf dem Gebiete der Nierenkrankheiten. Veröffentl. a. d. Mil.-Sanitätsw. H. 65. — 25) Munk, Die Nephrosen. Med. Klin. 1916. Nr. 39—41. — 26) Pappenheim, Zum Wesen der Komplementbindungsreaktion der Zerebrospinalflüssigkeit. 2. Jahresvers. d. Ges. d. Nerv.-Aerzte. Zeitschr. f. Nervenheilk. Bd. 36.



— 27) Derselbe, Zur Frage der Herkunft der die Wa.R. hervorrufenden Substanzen. Münch. med. Wochenschr. 1910. Nr. 44. — 28) Plaut, Die Bedeutung der Wa.R. für die Psychiatrie. Zeitschr. f. d. ges. Neur. u. Psych. Bd. 4. — 29) Derselbe, Ueber positive Wa.R. im Liquor bei nichtluetischer Meningitis. Münch. med. Wochenschrift. 1918. Nr. 45. — 30) Reicher, Ueber Wa.R. und Narkose. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 13. — 31) Rona und Michaelis, Ueber Ester- und Fettspaltung im Blut und im Serum. Bioch. Zeitschr. Bd. 31. — 32) Saxl, Ueber Fett- und Esterspaltung in den Geweben. Ebenda. Bd. 12. — 33) Straub und Maier, Blutgasanalysen. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 129. — 34) Toeniessen, Klinische und funktionelle Beobachtungen über die Feldnephritis. Ebenda. — 35) Wolfsohn, Ueber Wa.R. und Narkose. Deutsche med. Wochenschr. 1910. Nr. 11. — 36) Zadek, Ueber positiven Wassermann im Liquor bei nichtluetischer Meningitis. Münch. med. Wochenschr. 1918. Nr. 51. — 37) Zaloziecki, Ueber den Antikörpernachweis im Liquor cerebrospinalis. Arch. f. Hyg. Bd. 80. — 38) Derselbe, Zur klinischen Bewertung der serodiagnostischen Luesreaktion nach Wassermann in der Psychiatrie. Monatsschr. f. Psych. u. Neur. Bd. 26. Erg.-H.

XVI.

Aus dem staatlichen serotherapeutischen Institut Wien
(Vorstand: Hofrat Prof. Dr. R. Paltauf).

# Ueber die Wirkungsweise der vakzinalen Therapie bei Typhus und anderen fieberhaften Infektionskrankheiten[1]).

Von

Dr. **O. Löwy †.**

(Mit 8 Kurven im Text.)

---

Als ein Kriterium (und auch Ursache) der spezifischen Immunität des Körpers wird dessen Immunkörperreichtum angesehen.

Man versuchte deshalb nicht nur prophylaktisch in Form von Schutzimpfungen, sondern auch bei schon ausgebrochenen Erkrankungen — therapeutisch — durch Einverleibung des Erregers in den Körper — eine möglichst rasche und intensive Immunkörperproduktion zu erzielen.

Die rasch erzeugten und grossen Immunkörpermengen sollten den Krankheitsverlauf günstig beeinflussen.

Obwohl es auf den ersten Blick paradox erscheint, dem durch einen bestimmten Erreger erkrankten Körper noch mehr von demselben einzuverleiben (denn, falls eine Immunkörperproduktion überhaupt möglich war, könnte diese von dem im Körper bereits vorhandenen Erreger ausgelöst werden), ging man von der Vorstellung aus, dass — namentlich bei chronisch entzündlichen lokalen Erkrankungen — das Antigen aus dem erkrankten Gewebe nicht in genügender Menge in die Blutbahn gelange und daher keine Antikörperproduktion auszulösen vermag. Man injizierte daher den abgetöteten Erreger ins gesunde Gewebe, wo er leicht resorbiert werden konnte, seltener direkt in die Blutbahn.

Selbstverständlich verstand man darunter eine streng spezifische Immunisierung.

Gegen Tuberkulose wurden Tuberkelbazillen und deren Stoffwechselprodukte (Tuberkuline), gegen gonorrhoische Komplikationen abgetötete Gonokokken, gegen Furunkulose Staphylokokken injiziert und so gegen viele andere Infektionskrankheiten.

Um möglichst spezifische Immunkörperproduktion zu erzielen, wurden selbst die Stammverschiedenheiten der einzelnen Erreger berücksichtigt und es wurde durch Reinzüchtung des betreffenden Erregers aus dem Körper ein Impfstoff aus dem Erreger selbst hergestellt. Mit solchen Autovakzinen wurden dann oft bessere Erfolge erzielt.

---

1) Diese Arbeit wurde bereits im Jahre 1915 fertiggestellt, aus äusseren Gründen wird sie erst jetzt mitgeteilt.

Es wurde auch versucht, typhöse Erkrankungen durch Typhusimpfstoffe zu beeinflussen. Bereits 1893 behandelte E. Fränkel, gemeinsam mit Manchot, 1894 Jaksch, 1895 Presser, 1902 Petruschky Typhuskranke mit Typhusimpfstoffen und scheinbar mit gutem Erfolge. Trotzdem geriet diese Art der Typhustherapie in Vergessenheit.

Es waren dann französische Kliniker, unter ihnen wären namentlich Ardin-Delteil, Besredka, Negre, Raynaud, Vincent (Literatur in Annales de l'Inst. Pasteur und Sem. méd. T. 12) u. a. hervorzuheben, die die vakzinale Typhustherapie wieder einführten und ebenfalls gute Erfolge zu verzeichnen hatten.

Allgemein wurde jedoch erst diese Art der Typhusbehandlung zu Kriegszeiten, wo das gehäufte Krankenmaterial eine Nachprüfung überall und im grösseren Massstabe gestattete.

Die Mehrzahl der Autoren konnten bei bestimmter Dosierung und Auswahl der Fälle über günstige Resultate berichten.

Wir wollen hier kurz erwähnen, dass auch uns ein grösseres Krankenmaterial, an dem wir unsere klinischen Beobachtungen machten, zur Verfügung stand. Alle Fälle befanden sich auf der Infektionsstation der I. medizinischen Klinik bei Herrn Prof. Eppinger, dem wir auch hier bestens danken. Die ersten Fälle wurden gemeinsam mit Dr. Medak behandelt. Den Patienten injizierten wir zum Teil Besredka-, zum Teil Vincent'schen Typhusimpfstoff. Und zwar wurden 22 Fälle subkutan und 36 Fälle intravenös behandelt, also insgesamt 58 Fälle. Bei 19 Fällen war diese Art der Typhustherapie von Erfolg begleitet, bei 10 Fällen war der Erfolg fraglich. 29 Fälle blieben unbeeinflusst. Als erfolgreich behandelt bezeichneten wir nur jene Fälle, wo spätestens nach 48 Stunden die Temperatur dauernd zur Norm gesunken ist (s. auch Paltauf, Wiener klin. Wochenschr. 1915).

Bei Typhuserkrankungen waren aber auch durch andere Mittel[1]) dieselben Resultate zu erzielen, und zwar war es R. Kraus und seine Mitarbeiter, die darauf aufmerksam machten, dass auch mit aus Kolibakterien hergestellten Impfstoffen die gleichen Resultate bei Typhuserkrankungen zu erzielen waren, weiters aber, dass intravenöse Applikation von den verschiedenen Impfstoffen bei anderen fieberhaften Infektionskrankheiten (z. B. Puerperalsepsis) ebenfalls von Erfolg begleitet sind. Lüdke wies dann nach, dass dieselben Resultate mit Albumosen zu erzielen sind, Groer mit verschiedenen Eiweissabbauprodukten, aus Typhusbazillen gewonnen, Czyhlarz sah analoge Wirkung mit normalem Pferdeserum, Engländer selbst mit Kochsalz.

Dadurch verlor die Bakterientherapie des Typhus gänzlich den Charakter einer spezifischen Therapie.

Es wurde viel über die Erfolge der Bakterientherapie beim Typhus berichtet, fast nichts oder nur sehr wenig über die Art der Wirkung.

1) Es sei hier vermerkt, dass bereits in den Jahren 1893 und 1894 Rumpf (Deutsche med. Wochenschr. 1893) und F. Kraus u. Buswell (Wiener klin. Wochenschrift. 1894) Typhuskranke mit abgetöteten Pyozyaneuskulturen behandelten!

Nach unseren Erfahrungen am Krankenbett (Ende 1914 bis Juni 1915) und nach Tierversuchen wollen wir es versuchen, eine Erklärungsmöglichkeit der Wirkung zu geben. Es ist jedoch notwendig, dass wir zuerst an der Hand eines typisch reagierenden, intravenös behandelten Falles die Injektionsreaktion analysieren.

Im Verlauf von etwa 15—20 Minuten nach der Injektion spürt der Patient ein leichtes Frösteln, er zittert, die Haut wird anämisch und bald tritt ein heftiger Schüttelfrost auf. Der Schüttelfrost schwindet nach etwa einer Viertelstunde mit starkem Schweissausbruch. Der Patient fühlt Erleichterung. Es bleibt wohl Mattigkeit zurück, aber „der Kopf wird freier". Das Herz arbeitet rascher, zeigt aber kein Zeichen im Sinne von Unregelmässigkeiten des Pulses oder aussetzender Tätigkeit. Die Temperatur steigt oft bis auf 41° C., um dann nach einigen Stunden wieder zu sinken, und zwar bedeutend tiefer als vor der Injektion, selbst auf subnormale Temperaturen. — Kurz nach erfolgter Injektion tritt starke Leukopenie auf, nach Stunden starke Leukozytose.

Sieht man diese Reaktion in groben Umrissen an (es ist stets die nach intravenöser Applikation gemeint), so ist nicht zu leugnen, dass man gerne zur Annahme einer anaphylaktischen Reaktion neigen möchte.

Der durch die Typhuserkrankung sensibilisierte Organismus antwortet auf die Reinjektion des Antigens (Typhusbazillen) mit dem anaphylaktischen Shock. Der Temperaturabfall wäre mit dem bei der Anaphylaxie identisch, die Entfieberung der Zustand der Antianaphylaxie.

Schon Kraus, Mazza, Paltauf wiesen darauf hin, dass es nicht gut möglich sei, diese Reaktion mit der Anaphylaxie des Tieres zu identifizieren, trotzdem stellen sie viele Autoren einfach als anaphylaktische hin.

Diese Erklärungsart kann aber einer strengen Kritik nicht standhalten.

Der Reaktion nach intravenöser Impfstoffinjektion fehlen eigentlich alle Kriterien der typischen Tier- (Meerschweinchen-) Anaphylaxie.

Der Temperatursturz bei der Anaphylaxie tritt mit dem Shock auf. Nur nach minimalen intravenös injizierten Mengen des Antigens, die den Shock nicht auszulösen vermögen, tritt Temperaturanstieg auf (Friedberger und Mita). Nie tritt zuerst Anstieg und dann nach Ablauf von Stunden Temperaturabfall ein.

Nach der Injektion (wir injizieren 0,05 oder selbst 4 ccm Typhusimpfstoff nach Vincent, 1 ccm = 500 Millionen Keime) tritt stets zuerst Temperaturanstieg und nach Stunden Temperaturabfall ein, oft bis unter die Norm (s. Kurve 1). Die subnormale Temperatur, die oft stundenlang anhält, verbleibt manchmal bis zum nächsten Tag. Dergleichen tritt bei der Tieranaphylaxie nie auf.

Nach überstandenem anaphylaktischem Shock tritt beim Tier der Zustand der Antianaphylaxie auf. Durch neuerliche Antigenzufuhr ist bei so einem Tier ein anaphylaktischer Shock nicht mehr auslösbar.

Beim Typhuskranken gleichen die auf aufeinanderfolgenden Tagen erfolgten Impfreaktionen fast haarscharf einander (s. Kurve 2). Antianaphylaxie tritt also nicht auf.

Es war ebenfalls die Reaktion in jenen Fällen zu erzielen, wo tags vorher grössere Antigenmengen subkutan einverleibt wurden.



Bei Typhuserkrankungen waren gleiche Reaktionen und Erfolge mit Typhus, Koli, Flexner-Bazillen, Albumosen, Normalpferdeserum, ja selbst Kochsalz zu erzielen.

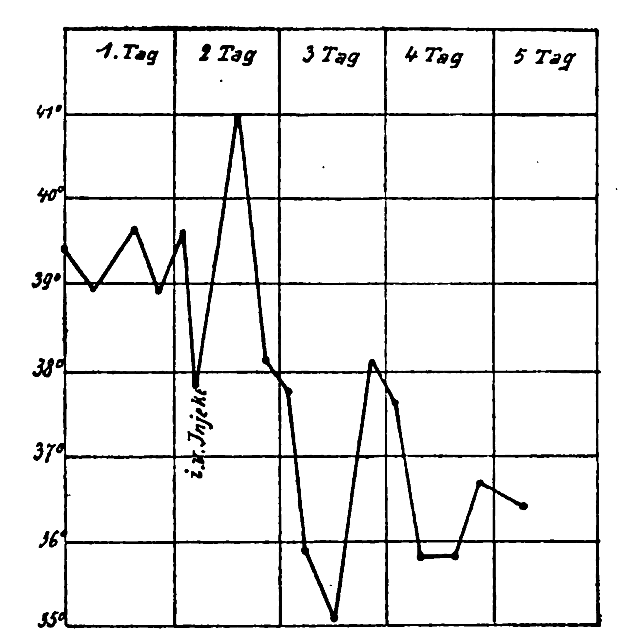
Die Bakterienanaphylaxie ist aber ebenso spezifisch wie die Serumanaphylaxie, was Kraus und Doerr, Holobut, Amiradzibi u. a. nachweisen konnten.

Ausserdem zeitigte diese Art der Therapie auch gleich gute Erfolge mit den verschiedenartigsten „Antigenen" bei verschiedenen Erkrankungen (Typhus, Paratyphus, Sepsis usw.).

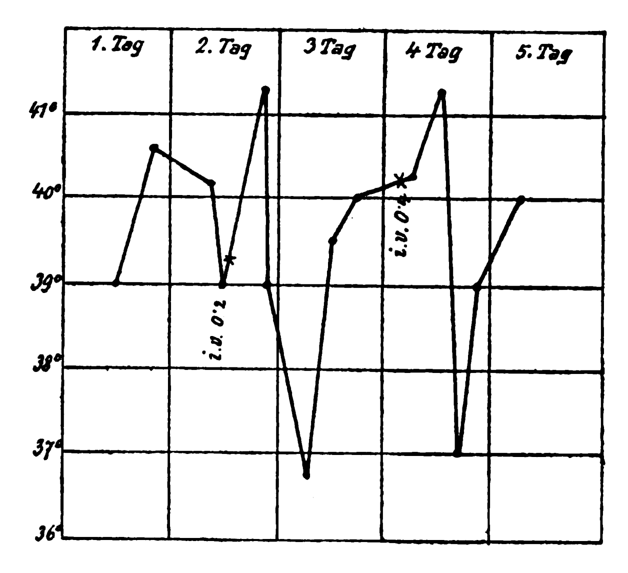
Und so können wir aus dem Angeführten mit Bestimmtheit sagen, dass die Reaktion nach der intravenösen Injektion keine anaphylaktische sein kann.

Die Wirkung der Bazilleninjektion stellt sich Ishikawa durch plötzliche und rasche Produktion von Antikörpern in grossen Mengen vor.

Kurve 1.




Kurve 2.




Wieweit und welche Antikörper dies sein sollen, erfahren wir nicht. Wir wissen jedoch, dass kurz nach der Injektion im Tierversuch stets ein beträchtlicher Schwund an Antikörpern zu verzeichnen ist. Wir kennen ausserdem keine Antikörper, die schon einige Stunden nach erfolgter Injektion entstanden wären, dass sie das Krankheitsbild sofort zum Schwinden bringen könnten. Solche sind auch nie kurz nach der Injektion nachzuweisen, denn Neubildung von Antikörpern erfolgt erst 3—4 Tage nach der Antigeneinverleibung.

Spricht man von Antikörperwirkung, so versteht man darunter natürlich eine streng spezifische Wirkung. Aus dem vorher Gesagten

wissen wir jedoch, mit welch verschiedenen Substanzen die gleichen Erfolge zu erzielen sind, eine spezifische Wirkung ist daher ausgeschlossen. Die Reaktion kann daher nicht durch Antikörper bedingt sein.

Als bei einigen Patienten bald nach erfolgter Reaktion wieder Fieber auftrat — also therapeutisch ein Misserfolg — glich die Temperaturkurve der einer antipyretischen Wirkung, und wir lenkten unsere Aufmerksamkeit auf das temperaturregulierende Zentrum.

In dieser Richtung versuchten wir dann den Mechanismus der Impfreaktion zu klären.

Zuerst injizierten wir Meerschweinchen intravenös abgestufte Mengen eines Typhusimpfstoffes (in unserem Falle jenen nach Vincent) und konnten zeigen (was schon Krehl und Mathes mit verschiedenen Albumosen nachwiesen), dass man damit in kleinen Dosen Fieber, in grösseren Dosen jedoch Fieberabfall erwirken kann. Tiere mit mittleren Impfstoffdosen (etwa 1—2 ccm) erholen sich nach einigen Stunden, d. h. die Temperatur wird wieder normal, wogegen einige Tiere mit grösseren Impfstoffdosen unter rascher Temperatursenkung im Kollaps sterben (s. Kurve 3).

Bei subkutaner Injektion kann man ähnliche Temperaturänderungen hervorrufen, jedoch erfolgt die Temperatursenkung erst nach Injektion von bedeutend grösseren Dosen (s. Kurve 4).

(In Kurve 3 und 4 sind die Temperaturen der gleich grossen [etwa 300 g) Meerschweinchen auf 38° C umgerechnet.)

Wäre es nun möglich, dass die Temperatursenkung beim fiebernden Kranken durch die Injektion einer grossen temperatursenkenden Dosis bedingt ist?

Wenn beim Meerschweinchen nach intravenöser Injektion von 0,5 Impfstoff noch Fieber, mit 0,8 aber erst Temperatursenkung eintritt, so dürfte bei einem mittelschweren Menschen eine Temperatursenkung erst bei der intravenösen Injektion von etwa 150 ccm Impfstoff erfolgen, und doch haben wir — wie die meisten Autoren — die besten Resultate erzielt mit kleinen Dosen von etwa 0,1 ccm Impfstoff!

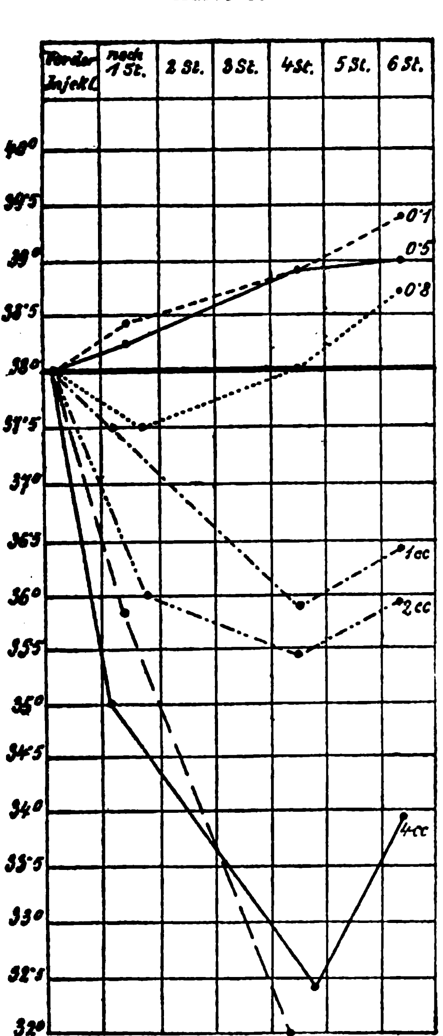
Oder haben wir bei dem fiebernden Kranken eine durch das Fieber veränderte Reaktion des Temperaturzentrums anzunehmen?

Injiziert man Meerschweinchen intravenös Typhusimpfstoff, so tritt eine Temperaturänderung auf. Man kann genau die Grenze feststellen, mit welcher Dosis Temperaturanstieg, mit welcher Temperaturabfall erfolgt, wie bereits aus der Kurve 3 und 4 ersichtlich ist. Wenn man aber eine kleine, noch fiebererzeugende Dosis einem bereits aus anderen Gründen fiebernden Tiere injiziert, tritt wohl ein Anstieg der Temperatur auf, dem aber alsbald ein Abfall folgt, und zwar oft zur Normalen oder noch tiefer bis zu subnormalen Temperaturen. Mit anderen Worten, es kommt durch Summation beider fiebererregenden Substanzen zum Erlahmen des Fieberzentrums oder, wie H. H. Meyer sagt: „Wie alle Nervenzentren, die sich im Zustande abnorm gesteigerter Erregbarkeit befinden, wie z. B. strychninerregte Reflexapparate des Rückenmarkes, viel schneller als sonst ermüden, so tritt auch bei den über-

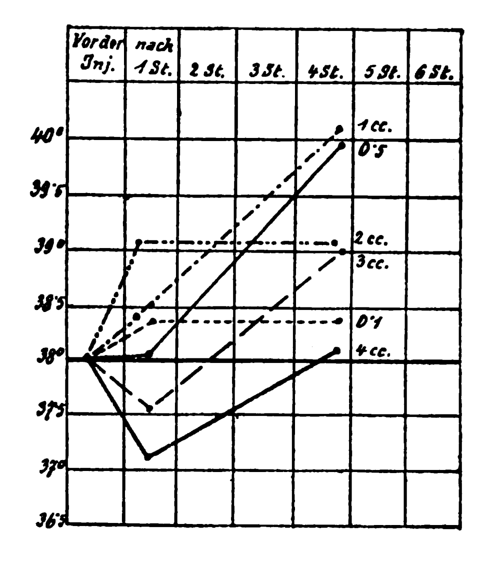
erregbaren Wärmezentren leichter als in der Norm Erschöpfung ein, so dass sie bei starker Inanspruchnahme vorübergehend insuffizient werden."

Mit den minimalsten Impfstoffmengen, deren Injektion normale Tiere fast ohne Temperaturänderung ertragen, war bei fiebernden Tieren leicht eine Temperatursenkung zu erzielen.

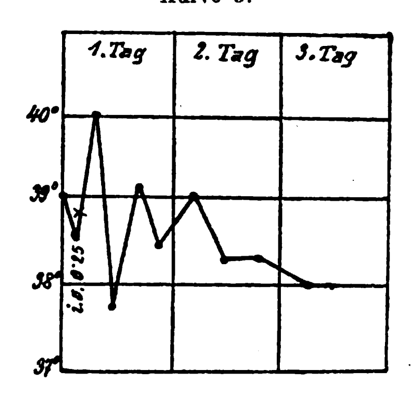

Kurve 3.




Kurve 4.




Kurve 5.




Um die Wirkung am „übererregten Wärmezentrum" zu studieren, wurde bei Meerschweinchen durch verschiedene Eingriffe Fieber erzeugt und dann intravenös Impfstoff injiziert.

Die deutlichten Reaktionen waren jedoch bei jenen Tieren zu erzielen, die schon „normalerweise" fieberten. Es waren dies grosse Meerschweinchen, die vor einigen Wochen mit Tuberkulose infiziert waren. Diese Tiere fiebern zwischen 39 und 40° C. Wir bringen eine Kurve 5, wo 0,25 Impfstoff intravenös injiziert, zuerst einen Temperaturanstieg

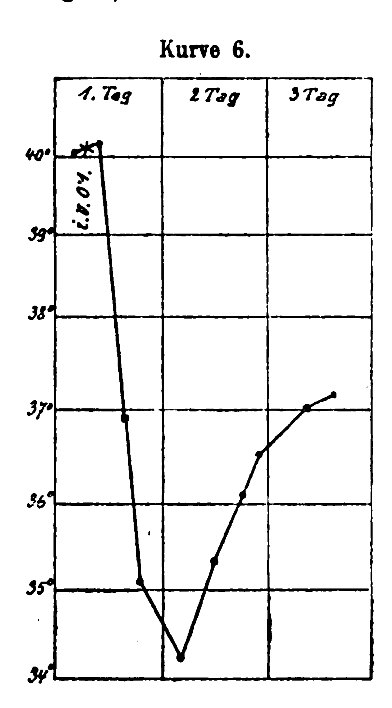
mit nachfolgendem Abfall zur Folge hatte. Da alle Kurven einander ähnlich sehen, unterlassen wir es, mehrere zu bringen.

Es gelingt also beim Tier, das fiebert, mit Dosen, die beim normalen Tier nur einen Temperaturanstieg zur Folge haben, einen Temperaturabfall zu bewirken.

Es hat Holler Gelegenheit gehabt, „bei Gesunden nach intravenöser Injektion von 100 Millionen Keimen, die behufs energischer Immunisierung gemacht wurde, Temperaturanstiege um 3° zu beobachten. Und gerade mit diesen Impstoffdosen kann man am leichtesten bei Fiebernden Entfieberung, also Temperaturabfall, herbeiführen.

Impfstoffdosen, die beim gesunden Individuum Fieber erzeugen, haben beim fiebernden Fieberabfall zur Folge.

Kurve 6.




Die direkte Wirkung von Albumosen, Typhusbazillen, sowie anderen pyrogenen Substanzen auf das Temperaturzentrum wurde in schönen Versuchen von Hashimoto geklärt. Nach direkter Injektion von z. B. Typhusbazillen in das Temperaturzentrum sind deutliche Temperaturänderungen zu vermerken.

Betrachten wir nun die mit Erfolg bei dieser Therapieart benutzten Mittel (Bakterien, deren Extrakte, Albumosen, Pferdeserum, Kochsalz), so sehen wir, dass alle fiebererregende Substanzen sind. Wir glauben daher mit Paltauf sagen zu dürfen, dass es sich bei dieser Art der Therapie „um die Wirkung gewisser pyrogener Stoffe, die, wie auch Typhusbazillen, die Erregbarkeit der wärmeregulierenden Zentren steigern", handelt und „die Ermüdung derselben lässt den Temperaturabfall erklären."

Fassen wir die Reaktion auf die intravenöse Impfstoffreaktion sozusagen als „Operation am Wärmezentrum" auf, so wird uns auch die individuelle Dosierung (die fast von allen Autoren betont wurde) klar. Je mehr geschädigt das temperaturregulierende Zentrum ist, um so leichter kann es zum Erlahmen kommen. Wir bringen eine Kurve 6, wo ein ziemlich geschwächtes tuberkulöses Meerschweinchen bereits durch intravenöse Injektion von 0,1 Impfstoff mit einer prompten Temperaturerniedrigung bis zur subnormalen Temperatur antwortete. Diese blieb über 24 Stunden bestehen. Aehnliches war oft bei unseren behandelten Patienten zu sehen! Und gerade dieses Bestehenbleiben der subnormalen Temperatur durch längere Zeit spricht für ein Erlahmen des Wärmezentrums.

Dass plötzlicher Temperaturabfall bei Typhus auch aus anderen Ursachen erfolgen kann, wird schon von Wunderlich erwähnt, der berichtet, dass dieser „in den Remissionen am häufigsten des Abdominal-

typhus, im Frostanfall, vornehmlich bei perniziösen Formen des Malariafiebers, auch bei anderen sehr schweren Krankheiten oder bei sehr reizbaren und schwächlichen Individuen" vorkommt. Ebenso findet Glaser (zit. nach Jansen), dass plötzlicher Temperaturabfall auch vorkommen kann unter anderem „im Verlauf oder Ablauf fieberhafter Krankheiten" oder „nach akut schädigenden Zuständen". Und es ist doch die intravenöse Impfstoffinjektion bei den fiebernden „Schwerkranken" und durch die Krankheit „reizbaren und schwächlichen Individuen" gewiss eine „intensive und plötzliche Einwirkung auf den Organismus".

Wir möchten noch einiges über den Schüttelfrost sagen. Die intravenöse Injektion von Impfstoff ist stets von einem Schüttelfrost begleitet. (Bei subkutaner Impfung wurde dieser nie beobachtet.)

Erinnern wir uns z. B. an Malaria, wo der Erythrozytenzerfall einen Schüttelfrost bedingt, oder an Rekurrens, wo nur in dem mit Fieber einhergehenden Schüttelfrost die Spirochäten in der Blutbahn nachzuweisen sind, so werden wir nicht fehlgehen, den nach der intravenösen Injektion erfolgten Schüttelfrost der Fremdkörperwirkung, z. T. vielleicht auch den durch Erythrozytenzerfall „frei" gewordenen Eiweissprodukten in der Blutbahn zuzuschreiben. (Es soll ja der Schüttelfrost bei gelösten [nicht wie bei Bakterien suspendierten] Substanzen wirklich auch ausbleiben!) Es wäre dies auch nach den Bock'schen Versuchen anzunehmen, der nachwies, dass die Injektion von minimalsten Partikelchen Paraffin in die Blutbahn als Fremdkörper Fieber mit Schüttelfrost zur Folge habe.

Haben wir es versucht, eine Erklärungsmöglichkeit der Reaktion zu geben, so sind wir dessen wohl bewusst, dass wir damit noch nicht den Effekt der Therapie — die Genesung oder besser gesagt die dauernde Entfieberung — aufgeklärt haben. Ein zufälliges Zusammentreffen der Entfieberung und Impfreaktion ist wohl, wie schon Paltauf erwähnt, auszuschliessen.

Groer meint: „Es handelt sich hier um eine Gruppe von Heilungsvorgängen, deren Wesen in der Auslösung einer Umstimmung in der Reaktionsfähigkeit des Organismus zu suchen ist." Natürlich ist dies eine rein hypothetische Erklärung.

Weichardt erinnert wieder an die durch geringe Eiweissspaltprodukte hervorgerufene hochgradige Steigerung der Leistungsfähigkeit — an die Protoplasmaaktivierung.

Es ist ja unbedingt anzunehmen, dass gewisse bereits im Körper vorhandene Substanzen „aktiviert" werden. Welcher Art diese nun sind oder welche Kräfte es sind, die in dieser kurzen Zeit zur Entfieberung oder Dauerheilung führen, ist aber bis heute unbekannt.

Wir wollen hier ganz kurz auf einige Befunde hinweisen, die vielleicht einiges zur Erklärung des Heilvorganges beitragen könnten.

Wir fanden bei einigen unserer Patienten knapp nach der Injektion eine noch beträchtlichere Leukopenie, etwa 10—12 Stunden nach der Injektion eine ganz bedeutende Leukozytose von 26—35 000 Leukozyten.



Holler fand folgende Werte:

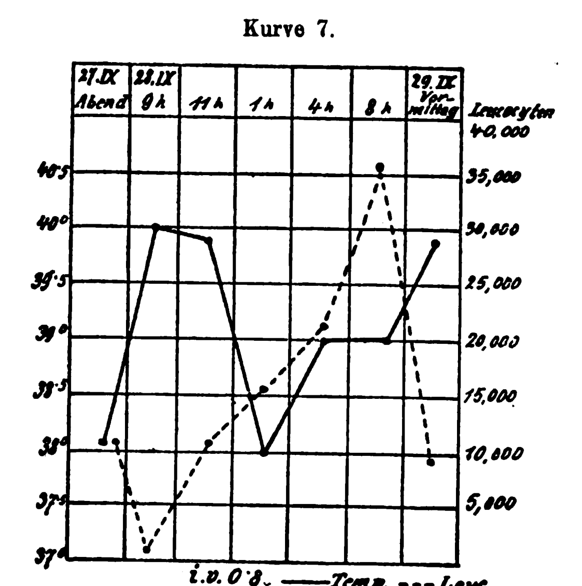
| vor der Injektion | Schüttelfrost | | |
|---|---|---|---|
| 5270 | 6970, 3630 | 11 400 | (10 Stunden) |
| 6270 | 4980, 6120 | 29 200 | (10 Stunden) |
| 5680 | 2410 | 6 550 | (8 Stunden) |

Mit dem Anstieg des Fiebers tritt noch stärkere Leukopenie ein, mit dem Auftreten der starken Leukozytose schwindet das Fieber.

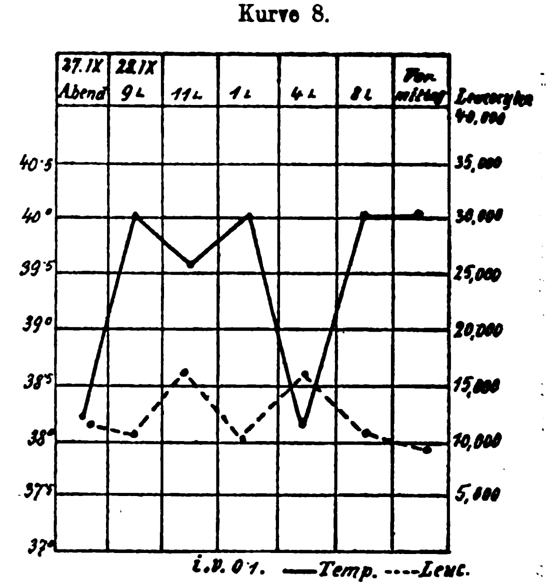
Es berichtet auch Gay, dass bei Anstieg der Temperatur eine Leukopenie auftrat und korrespondierend mit dem Fallen der Temperatur trat eine Leukozytose von 20—40 000 Leukozyten im Kubikmillimeter auf.

Sollte dies Einhergehen von Leukozytose und Entfieberung nur Zufälligkeit sein?

Kurve 7.




Kurve 8.




Es hat ja bereits Issaeff zu zeigen vermocht, dass verschiedene Stoffe (Nukleinsäure, Serum, Bouillon, Kochsalz) einen Schutz gegen verschiedene Bakterien verleihen können wegen der allgemeinen Leukozytose, die diese Stoffe erzeugen können.

Man könnte daher auch annehmen, dass die in der Blutbahn plötzlich erschienenen Leukozyten durch Entgiftung und Phagozytose die schädigenden pyrogenen Substanzen zum Schwinden bringen und das Fieber schwindet. Es muss ja damit noch nicht die Heilung eingetreten sein. Schon Nobel deutete darauf hin, „dass die klinische Heilung mit der Entfieberung keineswegs immer parallel geht, wenn auch die Mehrzahl der Behandelten dauernd fieberfrei blieb, so blieb bei mehreren der Milztumor (!) lange bestehen und die Temperatur ging wieder in die Höhe.“ Was nur in einem gewissen Widerspruch zu Wiesner steht, der „eine raschere Abheilung der spezifischen Darmveränderungen unter der Vakzinetherapie“ sah. Andererseits aber betont er auch, dass „die Hypoplasie der Lymphdrüsen mit akutem Milztumor (!) im Widerspruch zu den Darmveränderungen“ stehe.

Auch im Tierversuch liess sich ein entgegengesetztes Verhalten von Leukozytenzahl und Temperatur beim Meerschweinchen (s. Kurve 7 und 8) nach Impfstoffinjektion zeigen.

Gleich aussehend sind Kurven, wo man durch intraperitoneale Aleuronatinjektion bereits vor der Injektion eine starke Leukozytose erzeugt und diese bereits durch ganz geringe Impfstoffmengen (0,1) sehr stark beeinflussen kann.

Wenn es auch als wahrscheinlich gelten mag, dass die auftretende Leukozytose einiges zur dauernden Entfieberung beiträgt, so können wir uns doch nicht entschliessen, ihr allein die Dauerheilung zuzuschreiben. Vielleicht sind es mehrere Faktoren, die dies bewirken, unter denen aber die Leukozytentätigkeit gewiss eine Rolle spielt!

Es soll auch noch daran erinnert werden, dass nach Weichardt bei der Protoplasmaaktivierung eine stärkere Drüsentätigkeit auftritt. Vielleicht werden dadurch auch mehr Gifte aus dem geschädigten Organismus ausgeschieden, was immerhin erst bewiesen werden müsste.

Fassen wir also kurz zusammen, so ist die Wirkung der „vakzinalen" Typhustherapie keineswegs als spezifische (Immunkörperproduktion oder anaphylaktische) aufzufassen. Sie ist vielmehr eine „Operation am Wärmezentrum". Durch Summation von fiebererregenden Substanzen ermüdet das Temperaturregulationszentrum, die Temperatur sinkt bis zur Norm, oft aber auch auf subnormale Temperaturen.

Die dauernde Entfieberung wird wahrscheinlich auf mehrere Komponenten zurückzuführen sein, unter denen die Leukozytentätigkeit eine wichtige Rolle spielen dürfte.

---

## Literaturverzeichnis.

Amiradzibi, Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. 6. — Bock, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 68. — Engländer, Wiener klin. Wochenschr. 1915. S. 685. — Friedberger und Mita, Zeitschr. f. Imm.-Forsch. — E. Fraenkel, Deutsche med. Wochenschrift. 1893. — Gay, Journ. of the Amer. med. ass. Vol. 65. p. 322. — Groer, Wiener klin. Wochenschr. 1915. S. 688. — Hashimoto, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 78. — Holler, Med. Klinik. 1915. — Holobut, Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. 3. — Ishikawa, Zeitschr. f. Imm.-Forsch. Bd. 23. — Issaeff, zit. nach Dieudonné, Infektion, Immunität usw. — Jaksch, Prager med. Wochenschr. 1894. — Jansen, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm. — R. Kraus, Wiener klin. Wochenschr. 1915. — R. Kraus und Doerr, Zentralbl. f. Bakt. I. Orig. 1908. — R. Kraus und Mazza, Deutsche med. Wochenschr. 1914 und Wiener klin. Wochenschr. 1915. — Krehl und Mathes, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 35, 36, 38. — O. Löwy, Mitt. d. Ges. f. inn. Med. 1915. Nr. 7 und Lijec. vijes. 1919. — H. H. Meyer, Ref. über Fieber. Wiesbaden. — Nobel, Wiener klin. Wochenschr. 1915. S. 688. — Paltauf, Wiener klin. Wochenschr. 1915. S. 631 u. 688. — Petruschky, Deutsche med. Wochenschr. 1902. — Presser, Zeitschr. f. Heilk. 1895. Bd. 16. — Weichardt, Münch. med. Wochenschr. 1915. — Wiesner, Wiener klin. Wochenschr. 1915. S. 688 und Wiener med. Wochenschr. 1915. Nr. 49. — Wunderlich, Verhalten der Eigenwärme in Krankheiten. Leipzig 1870.

---



XVII.

Aus dem balneologischen Institut zu Bad Nauheim.

# Ueber das Kardiogramm.

Von

Prof. **A. Weber.**

(Mit 9 Abbildungen im Text.)

---

Die Aufzeichnung des Spitzenstosses mit modernen, nach O. Frankschen[1]) Prinzipien gebauten Apparaten hat bislang für die Praxis nicht die Bedeutung gefunden, wie die graphische Registrierung der Herztöne. Bis jetzt liegen von O. Frank, ferner von O. Hess[2]) sowie von W. Weitz[3]) Untersuchungen darüber vor. Alle diese bekamen (beim Tier und beim Menschen) Kurvenbilder, die in ihren Grundzügen durchaus übereinstimmten, sich aber von den mittelst Hebelapparaten gezeichneten Kardiogrammen sehr wesentlich unterschieden. In der Deutung der Spitzenstosskurven stimmen auch die neueren Autoren nicht vollkommen überein.

Für die Bewegungen der Spitzenstossgegend sind verantwortlich zu machen:

1. Volumveränderungen des Herzens,
2. Formveränderungen,
3. Pulsationen der grossen Arterien,
4. wahrscheinlich auch Eigenschwingungen der Rippen und des Herzens selbst.

Wenn man vom selben Menschen einmal im Sitzen, dann im Liegen den Spitzenstoss aufnimmt, so bekommt man sehr verschiedene Kurvenbilder. Das rührt daher, dass die Lage des Herzens im Brustraum bei verschiedener Körperhaltung ganz verschieden ist. Im Sitzen liegt das Herz der Brustwand in grösserer Ausdehnung an, im Liegen sinkt es zurück.

## Die Spitzenstosskurve am liegenden Menschen.

### Die Anspannungswelle.

Während des Anstiegs der R-Zacke im Ekg. erhebt sich eine meist rapide ansteigende Welle, die in etwa $^1/_{15}''$ ihr Maximum erreicht und dann mit noch rapiderem Absturz unter das Ausgangsniveau abfällt. Auf dem abfallenden Ast gewahrt man zuweilen die Schwingungen des I. Tones. Mit dem Anstieg der Welle beginnen in der bis dahin horizontal verlaufenden Herztonkurve die ersten leichten undeutlichen Schwingungen;

---

1) O. Frank und Hess, Kongr. f. Med. 1908; ferner Diss. von W. Klump und R. Lambard. Giessen 1910.

2) O. Hess, Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1915. Bd. 14.

3) W. Weitz, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 124. S. 134; Bd. 125. S. 207.

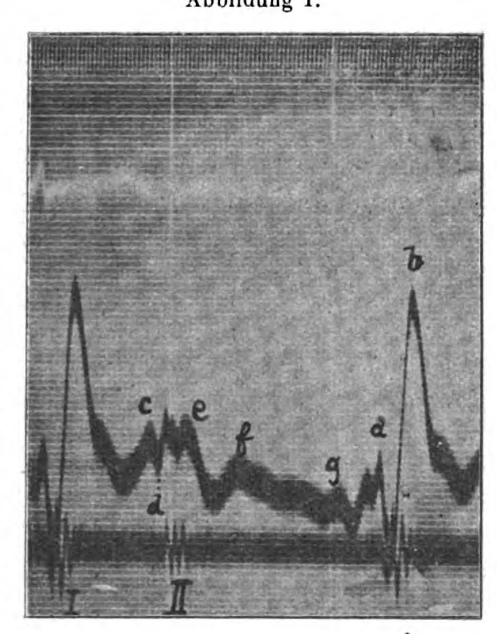


das Maximum liegt genau synchron mit dem Moment, in dem die erste deutliche Schwingung in der Herztonkurve zu erkennen ist, während das Ende des absteigenden Astes mitten in die Schwingungen des I. Tones fällt. Zeitlich fällt also diese Welle mit der Anspannungszeit des Ventrikels zusammen; sie heisst deshalb zweckmässig Anspannungswelle des Kardiogramms (*a* in Abb. 1).

## Die Aortenwelle des Kardiogramms.

Sofort nach dem Ende der Anspannungswelle mitten während der Schwingungen des I. Tones bzw. nach dem völligen Ablauf von R oder, falls sie vorhanden, am Ende der S-Zacke des Ekg. erhebt sich mit steilem Anstieg eine neue Welle, die die vorausgehende meist überhöht. Ihr Abfall ist meist weniger steil und reicht bald tiefer, bald weniger tief als das Ausgangsniveau. Das Maximum der Welle ist etwa nach $^1/_{20}$″ erreicht, das Minimum nach etwas mehr als $^1/_{10}$″ oder etwa synchron mit dem Anstieg von T. Beginn und Maximum der Welle fallen mit Beginn bzw. Gipfel des Aortenpulses zusammen; sie heisst deshalb Aortenwelle des Kardiogramms (*b* in Abb. 1). Sie muss es sein, die wir vornehmlich als Herzstoss fühlen, zumal da der Anstieg der Aortenwelle sofort von einem meist sehr rapiden und tiefen Absturz gefolgt wird, was den Gefühlseindruck des Stosses noch deutlicher machen muss. Die in der Literatur fast allgemein vertretene Auffassung, der Spitzenstoss falle in die Anspannungszeit, stimmt nicht ganz. Die Spitzenstossbewegung, soweit wir sie fühlen können, beginnt allerdings in der Anspannungszeit, die grössten und daher am besten fühlbaren Exkursionen der Brustwand fallen aber in die Austreibungszeit.

Abbildung 1.




## Die Entleerungswelle des Kardiogramms.

Nach der Aortenwelle erhebt sich eine neue weniger steile Welle, die noch vor, oder gleichzeitig mit dem Beginn des II. Tones endet. Sie wird nach den Beobachtungen von O. Frank und O. Hess um so grösser, je mehr während der Systole die Formveränderung des Ventrikels über die Volumveränderung überwiegt. Bei grossem Schlagvolumen, das eine bedeutende systolische Verkleinerung des Herzens bedingt, fanden sie die genannten Autoren klein, bei geringem Schlagvolumen dagegen gross, denn hier vermag die unbedeutende systolische Verkleinerung die Anpressung der Herzspitze an die Brustwand nicht überzukompensieren.

Weil also die Entleerung des Herzens von Einfluss auf die Welle ist, heisst sie die Entleerungswelle des Kardiogramms (*c* in Fig. 1).

### Die Inzisur des Kardiogramms.

An sie schliesst sich in nicht seltenen Fällen eine scharf abwärts gehende und ebenso rapid wieder ansteigende Zacke an, in Form und zeitlichem Auftreten genau der Inzisur des zentralen Pulses entsprechend. Sie möge deshalb die Inzisur des Kardiogramms heissen[1]) (*d* in Fig. 1). Auf die Inzisur folgen auch im Kardiogramm meist einige rasche Schwingungen, es sind die Schwingungen des II. Herztones.

### Diastolischer Teil des Kardiogramms.

Die Entspannungswelle. Unmittelbar nach dem II. Ton steigt die Spitzenstosskurve an, zuweilen sehr brüsk und bedeutend, oft aber zunächst nur unbedeutend, um nochmals mehr oder weniger steil abzufallen. Das Ende der so entstehenden kleinen Welle liegt nicht ganz $^1/_{10}$" nach dem Beginn des II. Tones; sie entspricht der Entspannungszeit und heisst daher folgerichtig die Entspannungswelle des Kardiogramms (*e* in Fig. 1).

### Die Einströmungswelle des Kardiogramms.

Nach der Entspannungswelle steigt das Kardiogramm steil und stark an und zwar regelmässig stärker als zur Zeit der Vorhofssystole; dies Ansteigen kann nur durch das Hereinstürzen des Vorhofsblutes in die Kammer bedingt sein. Bei langsamem Puls zeigt die Kurve nach dem Ende des diastolischen Anstiegs ein ausgesprochenes Plateau; in anderen Fällen kommt es zur Ausbildung eines spitzen Gipfels, und noch innerhalb der Diastole sinkt die Kurve wieder ab. So markiert sich die Einströmungswelle des Kardiogramms (*f* in Abb. 1). Fast ausnahmslos zeigt sich ein deutliches Abfallen unmittelbar vor der

### Vorhofswelle des Kardiogramms.

Diese ist in zahlreichen, aber nicht allen Spitzenstosskurven deutlich ausgeprägt. Anstieg und Abfall sind mässig steil; die ganze Erhebung ist immer nur gering, der Beginn fällt auf die Mitte der P-Zacke im Ekg. Häufig ist sie von der nachfolgenden Anspannungswelle deutlich abgesetzt, zuweilen geht sie unmittelbar in diese über (*f* in Abb. 1).

## Die Spitzenstosskurve vom sitzenden Menschen.

Bei sitzender Körperhaltung liegt das Herz der Brustwand viel mehr an, dadurch ändert sich die Spitzenstosskurve sehr wesentlich. Das ist schon durch blosse Palpation festzustellen, während man nicht selten am liegenden Patienten kaum einen Spitzenstoss finden kann, wird er nach dem Aufrichten sehr deutlich. Dementsprechend erhält man auch vom sitzenden Menschen eine Spitzenstosskurve mit sehr viel grösseren Ausschlägen als vom liegenden.

1) W. Weitz nennt sie Aortenerschlaffungszacke.

Die Vorhofswelle ist meist weniger deutlich zu erkennen als bei Aufnahme im Liegen, recht oft mermisst man sie ganz. Dagegen ist die

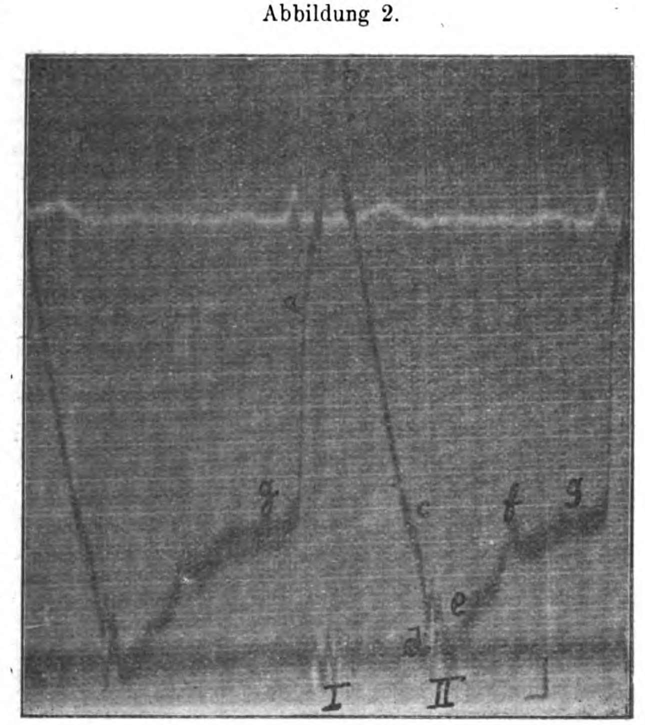
Anspannungswelle

mit um so grösserer Deutlichkeit zu erkennen. Ihr Beginn hebt sich mit scharfem Knick aus dem bis dahin ruhig verlaufenden diastolischen Teil der Kurve ab (*a* in Abb. 2).

Die Aortenwelle

zeigt sich ebenfalls mit grosser Deutlichkeit. Sie stellt fast immer die höchste Erhebung des Kardiogramms dar. Der Absturz geht weit unter die Ausgangsebene herab, er ist zunächst sehr rapide (*b* in Abb. 2).

Abbildung 2.




Entleerungswelle.

Auf halbem Wege tritt aber dann eine Verzögerung ein, meist durch eine kleine aufgesetzte Welle. Dieser Knick bzw. die kleine Welle sind nichts anderes als die Entleerungswelle der Spitzenstosskurve im Liegen (*c* in Abb. 2).

Das Minimum der Aortenentleerungswelle liegt fast regelmässig vor dem II. Ton; es beginnt dann noch innerhalb der Systole ein mehr oder weniger brüsker Anstieg, der durch die

Inzisur

jäh unterbrochen wird. Auch hier erkennt man meist nach der Inzisur die Schwingungen des II. Tones. Im diastolischen Teil unterscheidet sich die im Sitzen nicht von der im Liegen aufgenommenen Kurve.

**Die Spitzenstosskurve bei Linkslage**

hat folgende Merkmale:

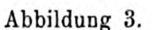
1. Die Vorhofswelle ist meist undeutlich oder fehlt ganz.

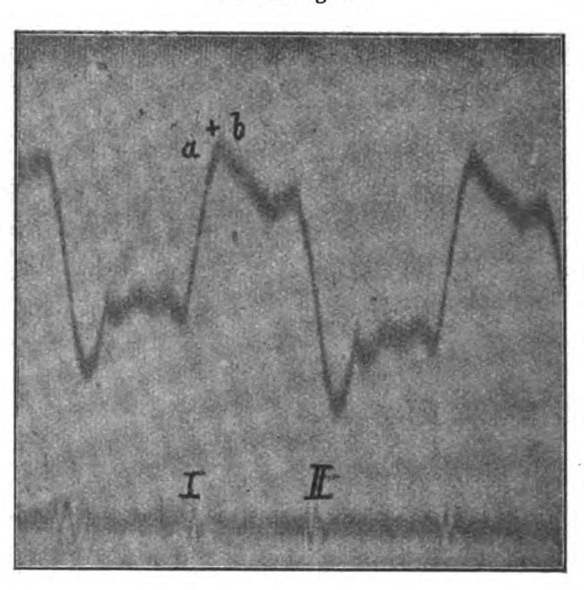
2. Die Anspannungswelle verschmilzt nahezu oder vollständig mit der Aortenwelle. Man bekommt dann einen rapiden Anstieg, der scharf den Beginn der Systole markiert, dann ein systolisches Plateau, das aus der Verschmelzung von Anspannungs- und Aortenwelle hervorgeht. Schon

in der Systole beginnt die Kurve langsam abzusinken; kurz vor Beginn des II. Tones wird der Absturz sehr rapid. Eine Inzisur ist in der Regel nicht vorhanden, der II. Ton prägt sich zuweilen nicht aus. Etwa $^1/_{10}''$ nach dem II. Ton erreicht die Kurve ihr tiefstes Minimum, aus dem sie zunächst eine kurze Strecke brüsk und dann durch die ganze Diastole hindurch allmählig ansteigt (s. Abb. 3).

## Die Deutung des Kardiogramms.

Frank[1]) und seine Schule nehmen an, dass die Anspannungswelle des Kardiogramms auf Interferenz von Form- und Volumveränderungen des Herzens zurückzuführen sei. Die Formveränderungen bestehen nach Ludwig darin, dass die Basis des Kegels, den der Ventrikel darstellt, aus der Form einer Ellipse mit transversaler grösster Achse in einen Kreis übergeht und dass zu gleicher Zeit die Achse des Kegels aufgerichtet wird, also die Herzspitze sich der Brustwand nähert. Die Volumenveränderung ist nach Frank darauf zurückzuführen, dass zu Beginn der Ventrikelkontraktion die Atrioventrikularklappen noch offen stehen, also insuffizient sind, dass also etwas Blut nach dem Vorhof hin entweichen muss, unter allen Umständen würden sowohl sie, wie die Aortenklappen sich ausbauchen können.


Abbildung 3.




Gegen die Annahme einer physiologischen Insuffizienz der Atrioventrikularklappe bestehen aber ernste Bedenken: 1. Das Reizleitungssystem breitet sich zunächst in den Papillarmuskeln aus, dem entsprechend kann man es auch elektrokardiographisch mit Hilfe des Dreieckschemas erweisen[2]), dass der Reiz zuerst in den Papillarmuskeln anlangt, später erst in der übrigen Kammermuskulatur; 2. hat Hering[3]) festgestellt, dass die Papillarmuskeln sich vor der übrigen Kammermuskulatur zu kontrahieren beginnen; 3. hat H. Straub[4]) bei der Darstellung des Tachogramms der Herzkammerbasis direkt eine kammerwärts gerichtete Blutbewegung in der Ebene der Kammerbasis, d. h. also durch die

1) Lambard, Das Kardiogramm. Inaug.-Diss. Giessen 1910.
2) G. Fahr u. A. Weber, Deutsches Arch. f. klin. Med. 1915. Bd. 117. S. 361.
3) E. H. Hering, Arch. f. d. ges. Physiol. 1909. Bd. 126. S. 225.
4) H. Straub, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 118. S. 219.

Atrioventrikularklappen nachgewiesen. Das ist nur so zu erklären, dass „die früher als die Muskulatur der Herzwand sich kontrahierenden Papillarmuskeln die Atrioventrikularklappen ein wenig gegen das Ventrikelinnere ziehen, wodurch tatsächlich eine geringe Blutbewegung durch die Ebene der Kammerbasis stattfindet, ohne dass aber Blut aus den Vorhöfen in die Kammer tritt". 4. haben S. Garten und A. Weber[1]) durch gleichzeitige Aufnahme des Ekg. und des Vorhofdruckes festgestellt, dass noch während der Anspannungszeit eine steile Drucksenkung im Vorhot auftritt, was nur dadurch zu erklären ist, dass während dieser Zeit die Atrioventrikularklappen kammerwärts gezogen werden. Aus all diesen Gründen ist eine „physiologische Insuffizienz der Atrioventrikularklappe" abzulehnen. Weitz[2]) nimmt ebenfalls eine anfängliche Insuffizienz der Atrioventrikularklappen an bei Beginn der Ventrikularkontraktion; hier fehle also der Flächendruck, während er an der gegenüberliegenden Herzwand, d. i. die vordere untere Partie des linken Herzens, vorhanden sei, diese müsse, da das Herz beweglich an der Aorta aufgehängt sei, an die vordere Brustwand angepresst werden (nach dem Prinzip der Turbine). Erst, wenn nach Schluss der Ausbuchtung der Kuspidalklappe der Flächendruck in der ganzen Kammerhöhle überall gleich geworden sei, höre die passive Anpressung auf und die Herzspitze sinke in die Lage zurück, die der inzwischen eintretenden Form des Herzens entspräche. Auch diese Erklärung der Anspannungswelle ist abzulehnen, einmal, weil sie sich auf die m. E. nicht vorhandene physiologische Insuffizienz der Atrioventrikularklappen stützt, dann weil es schwer verständlich ist, dass der absteigende Schenkel der Anspannungswelle, wenigstens bei Rückenlage, in der Regel einen rapideren und tieferen Absturz zeigt als der aufsteigende; das ist aber nicht durch ein Zurücksinken des Herzens zu erklären.

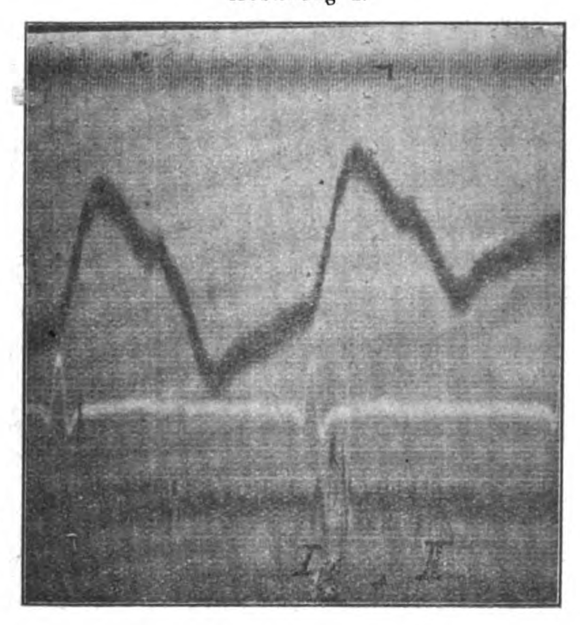
Ehe wir selbst eine Erklärung der Spitzenstosskurve geben, wollen wir zunächst versuchen, die Nullinie der Kurve zu bestimmen. Weitz[3]) hat als solche die Abszisse angegeben, die durch die Kurve unmittelbar nach dem II. Ton geht, weil „zu dieser Zeit weder Form- noch Volumnoch Lageveränderungen des Ventrikels vorhanden sind". Wir schliessen uns dieser Festsetzung von Weitz an, wobei wir aber im Auge behalten müssen, dass wir damit insofern willkürlich verfahren, als das Herz tatsächlich in keinem Moment seiner Revolution vollkommen stille steht. Die Festsetzung dieser Nullinie hat jedoch nur Wert, wenn das Kardiogramm bei völliger Atemruhe aufgenommen ist. Wir nehmen, wenn diese Bedingung erfüllt ist, alles, was oberhalb der Nulllinie liegt, als positiv, was unterhalb, als negativ an. Die positiven Teile der Kurve entstehen durch eine Vorwölbung, die negativen durch eine Einsenkung der Brustwandpartie, von der das Kardiogramm gezeichnet wird. Ich sage absichtlich der Brustwand, nicht des Herzens, denn es ist sehr wohl möglich, dass die Brustwand sich nicht parallel dem Ventrikel bewegt.

1) S. Garten u. A. Weber, Zeitschr. f. Biol. Bd. 66. S. 94.
2) Weitz, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 124. S. 138.
3) Weitz, Deutsches Arch. Bd. 124. S. 151.



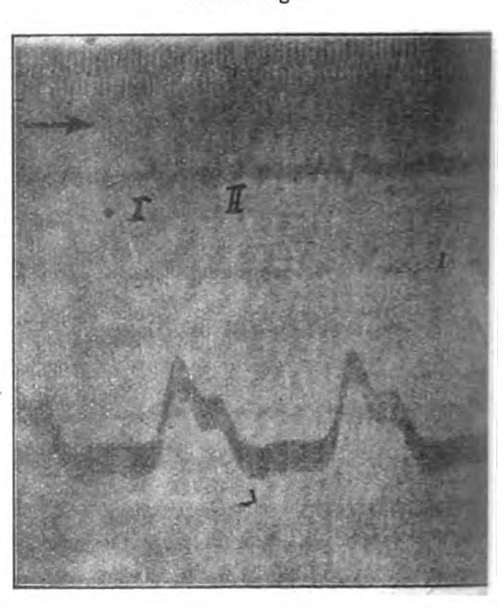
Es fällt auf, dass die Spitzenstosskurve des linksseitig dilatierten (s. Abb. 4), mit der des nach links verlagerten (durch Adhäsionen) normal grossen oder des nach links infolge linker Seitenlage darübergesunkenen Herzens (s. Abb. 3) identisch ist und dass alle diese drei grösste Aehnlichkeit mit dem von der Aussenwand des freigelegten Ventrikels erhaltenen Kardiogramm zeigen (s. Abb. 5). Das der Brustwand aus irgend einem Grunde genäherte oder direkt angelagerte Herz zwingt ihr also dieselbe Bewegung auf, die es einer direkt aufgesetzten federnden Pelotte mitteilt und diese Bewegung ist die Folge der Ventrikeldruckschwankungen; wir erhalten eine Ventrikeldruckkurve. Wenn man aber in Fällen von Linkslage oder Dilatation des Herzens (s. Abb. 6a) den Rezeptor in

Abbildung 4.




Aorteninsuffizienz und -stenose.

Abbildung 5.




einiger Entfernung neben die Stelle des stark fühlbaren Spitzenstosses aufsetzt, so bekommt man eine Kurve (s. Abb. 6b), wie sie oben (S. 252 bis 254) beschrieben wurde. Da man nun durch Verschieben des Rezeptors auf dem freigelegten Herz keine Aenderung des Kardiogramms erzielt, sondern immer wieder eine Ventrikeldruckkurve erhält, so muss man schliessen, dass die Veränderung, welche das Kardiogramm ausserhalb des fühlbaren Spitzenstosses aufweist, darauf zurückzuführen ist, dass die Herzbewegungen nicht mehr unmittelbar der Brustwand mitgeteilt werden, sondern erst durch das leicht nachgiebige Lungenpolster hindurch. Die Wirkung dieses Polsters ist leicht vorauszusehen: jede brüske Bewegung wird sich verhältnismässig gut durch die Lunge hindurch auf die äussere Brustwand fortpflanzen, weil die Lunge nicht Zeit findet, sich der neuen Herzform anzupassen; jede langsame Bewegung aber wird wenig oder gar nicht von der Lunge auf die Brustwand übertragen; die

Lunge kann sich ihr anpassen. Wenn dickere Lungenschichten vorgelagert sind, bewegt sich also die Brustwand nicht parallel dem Ventrikel; es walten analoge Verhältnisse vor wie beim Tachogramm. Ist diese Ueberlegung richtig, so muss es möglich sein, aus einem Kardiogramm

Abbildung 6a.

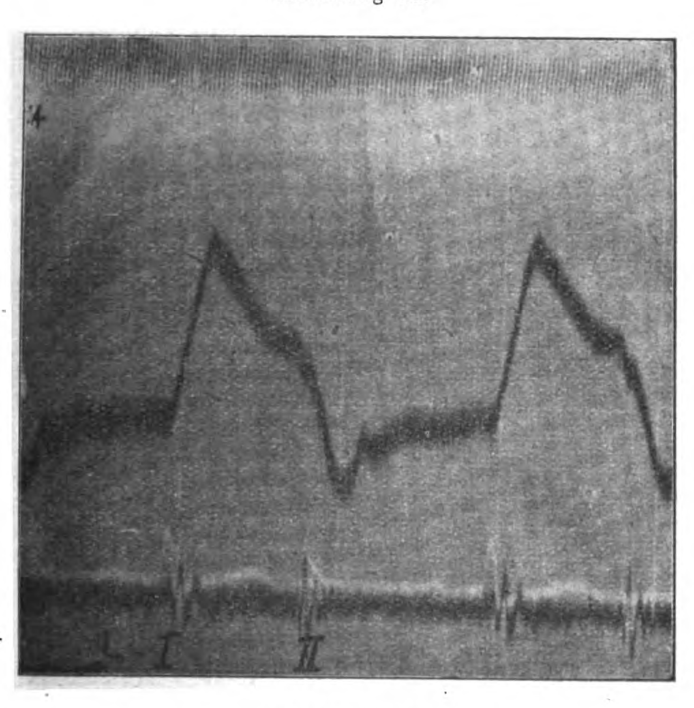
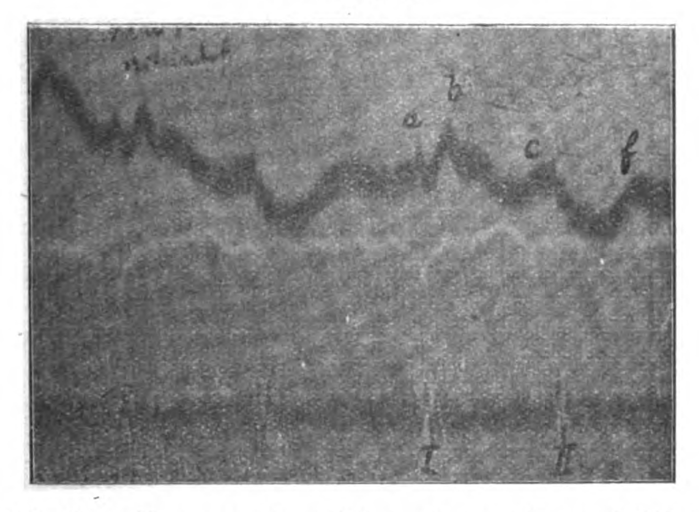



Abbildung 6b.




des wandständigen Herzens ein solches des mehr zurückliegenden zu machen, einfach dadurch, dass man eine seitliche Oeffnung am Rezeptor anbringt. Das gelingt nun in der Tat (s. Abb. 7a und 7b).

Hieraus ist zu schliessen, dass immer dann, wenn das Herz von der Brustwand entfernt liegt, eine Spitzenstosskurve zur Verzeichnung kommt,



die vorwiegend die raschen Bewegungen der Herzspitze enthält, die langsamen aber wenig oder gar nicht.

Weder die von der Aussenwand des Ventrikels mittelst aufgesetzter Pelotte erhaltene Kurve noch das Kardiogramm des wandständigen Herzens zeigt die scharfe Senkung am Ende der Anspannungszeit; es ist daher durchaus fraglich, ob sie auf einer von der Brustwand weggehenden Bewegung des Herzens beruht, oder ob sie nicht vielmehr nur Ausdruck dafür ist, dass das Andrängen der Herzspitze gegen die Brustwand in diesem Zeitmoment eine Verzögerung erfährt, was ja auch zu einer scharfen Senkung der Kurve führen müsste, wenn die Bedingungen für

Abbildung 7a.

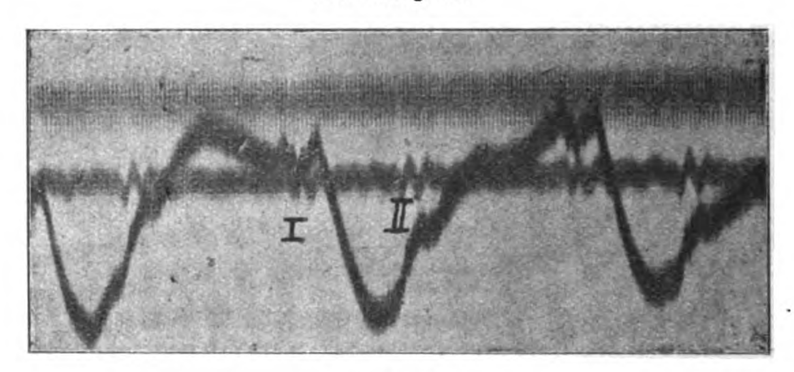
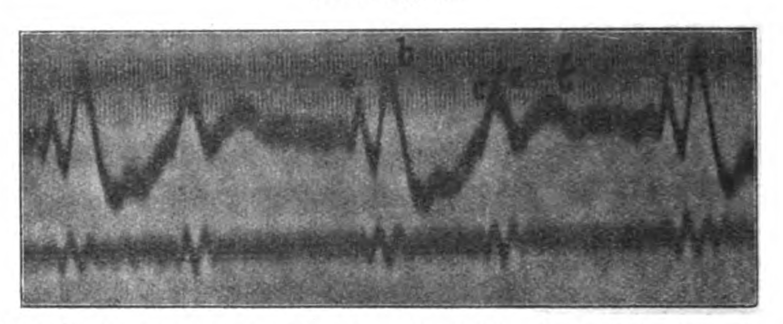



Abbildung 7b.




Dieselbe Anordnung wie in 7a nur mit seitlicher Oeffnung im Rezeptor.

die Aufzeichnung eines Tachogramms gegeben sind. Die Entscheidung wäre nur am Tierexperiment zu treffen, leider fehlt mir dazu eben die Möglichkeit. Nehmen wir also an, dass die Spitzenstosskurve des normalen — also nicht wandständigen Herzens — eine Geschwindigkeitskurve sei, die sich aus der Druckkurve ableitet, so dürfte der ansteigende Teil der Anspannungswelle der Aufrichtung der Herzachse zu Beginn der Ventrikelkontraktion entstehen, der absteigende Ast Ausdruck der Verzögerung bzw. des Aufhörens dieser Bewegung sein, während die nunmehr folgende Aortenwelle wieder eine Beschleunigung der Herzspitzenbewegung in der Richtung der Brustwand darstellt. Wenn nämlich mit dem Beginn der Austreibungszeit der Ventrikelinhalt in die Aorta geschleudert wird, so streckt sich das gebogene Rohr derselben unter dem Einfluss der Druckerhöhung. Dem an der Aorta aufgehängten Herz wird diese Bewegung mitgeteilt.

Die Entlerungswelle ist am Kardiogramm des wandständigen Herzens meist nur angedeutet zu sehen, am zurückgesunkenen Herzen (bei Rückenlage) dagegen meist sehr deutlich ausgesprochen. Das spricht dafür, dass es sich auch hier um eine Anderung der Geschwindigkeit handelt; auch diese Verhältnisse müssen noch am Tierversuch geklärt werden.

Der aufsteigende Ast der Incisur, d. i. ein brüskes kurzes Vorschnellen der Brustwand, ruft die Entspannungwelle hervor. Die Einströmungswelle tritt naturgemäss im Kardiogramm des zurückliegenden Herzens besonders scharf hervor, weil der grösste Teil des Vorhofinhaltes im Moment der Trikuspidalklappenöffnung in die Kammer stürzt, wodurch eine rasche Ausdehnung derselben bewirkt wird. Im weiteren Verlauf der Diastole verlangsamt sich natürlich der Zufluss vom Vorhof stark, und das bewirkt ein Absinken der Kurve, bis die erneute Beschleunigung zur Zeit der Vorhofssystole wieder eine Welle im Kardiogramm hervorruft.

Wie weit Eigenschwingungen der Rippen und des Herzmuskels selbst die Gestalt des Kardiogramms beeinflussen, das lässt sich natürlich kaum feststellen. Bedeutend wird aber der Einfluss kaum sein.

## Die praktische Bedeutung des Kardiogramms.

Für die Praxis ist die Aufnahme des Kardiogramms in linker Seitenlage vorläufig am wenigsten brauchbar, mit Sicherheit markiert sie uns ausser dem Systolenbeginn keinen einzigen ausgezeichneten Punkt der Herzrevolution.

Die in Rückenlage oder im Sitzen aufgenommenen Kurven sind bezüglich ihrer diagnostischen Verwendbarkeit ungefähr gleichwertig, sie zeigen uns an:

1. die Vorhofssystole (im Liegen häufiger und deutlicher)
2. den Beginn der Ventrikelsystole (im Sitzen deutlicher)
3. den Beginn der Austreibungszeit (stets)
4. den Beginn der Ventrikeldiastole (stets)
5. die Oeffnung der Atrioventrikularklappen (meist).

Besonders wertvoll ist die Spitzenstosskurve für die Bestimmung der Anspannungszeit[1]); um Anfang und Ende der Systole zu bestimmen, genügt die einfache Herztonkurve, die bedeutend bequemer und vor allen Dingen fast von jedem Menschen zu erhalten ist, was man vom Kardiogramm nicht sagen kann.

Ausgedehnte klinische Untersuchungen sind noch anzustellen, ob die Grösse der Entleerungswelle Rückschlusse auf das Schlagvolum erlaubt.

Die mittelst des Lichthebels gezeichneten Spitzenstosskurven sind mit den nach älteren Verfahren (auf berusstes Papier) aufgenommenen überhaupt nicht zu vergleichen. Die alten Hebelapparate sind gar nicht im Stande, die raschen Geschwindigkeitsänderungen, vor allem im Beginn der Systole, wahrheitsgetreu aufzuzeichnen, sie müssen heutzutage als völlig überholt gelten.

1) Weitz, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 127. S. 325.



## Die Spitzenstosskurve vom kranken Herzen.

Alle kranken Herzen, soweit sie vergrössert sind, zeigen das Kardiogramm des wandständigen Herzens, und zwar um so ausgesprochener, je mehr das Organ vergrössert ist.

Bei Mitralinsuffizienz sieht man zuweilen, aber nicht immer, das systolische Geräuch in Form von feinen Schwingungen, die sich der Aortenschwingung aufsetzen. Bei akzidentellem systolischen Geräusch sah Weitz[1]) niemal diese feinen Schwingungen in der Kurve.

Bei Mitralstenose findet man öfter die Vorhofswelle in der Spitzenstosskurve besonders deutlich und gross. Während der Anspannungswelle zeigen sich die Schwingungen des I. Tones oft besonders deutlich. Die Aortenzacke ist meist nur gering ausgesprochen, nach dem zweiten Ton erkennt man das diastolische Geräusch. Die Einströmungwellle steigt oft sehr hoch und rapide an. Das ist bemerkenswert, da man erwarten sollte, dass bei Stenose des Mitralostiums die diastolische passive Dehnung des linken Ventrikels nur allmählich geschieht. Für den rapiden Anstieg der Einströmungswelle kommt daher als ursächliches Moment in Betracht:

1. Plötzliche Füllung des rechten Ventrikels bei Stauung im grossen Kreislauf
2. oder eine aktive Diastole. Beobachtungen am Venenpuls könnten ebenfalls für die Berechtigung dieser Auffassung herangezogen werden.

Bei der Aorteninsuffizienz drückt sich die Wandständigkeit des Herzens im Kardiogramm oft besonders gut aus, weil eben hier starke Dilatationen des linken Ventrikels so häufig sind.

Das diastolische Geräusch erkennt man meist nicht in der Kurve.

Eine reine Aortenstenose konnte ich bis jetzt nicht untersuchen. In einem mit Aorteninsuffizienz kombinierten Falle war ebenfalls ein ausgesprochenes Kardiogramm des wandständigen Herzens festzustellen. Das systolische Geräusch drückte sich deutlich auf dem aufsteigenden Ast der Aortenwelle aus und nahm jenseits von deren Maximum noch zu.

## Zusammenfassung.

1. Das aus irgend einem Grunde der Brustwand stark genäherte oder ihr anliegende Herz gibt ein Kardiogramm, das der Druckkurve des Ventrikels sehr ähnlich ist.

2. Bei zurückgesunkenem, mehr von Lunge überlagertem Herzen bekommt man ein Kardiogramm, das vorwiegend die raschen Bewegungen der Ventrikelwand enthält; es entspricht eher einem Tachogramm.

3. Das Tachogramm des Spitzenstosses gibt uns an:

a) Beginn der Vorhofssystole
b) Beginn der Anspannungszeit
c) Beginn der Austreibungszeit
d) Ende der Systole
e) Moment der Atrioventrikularklappenöffnung

} von a—b Ueberleitungszeit, von b—c Anspannungszeit, von b—d Dauer der Systole, von d—e Entspannungszeit.

1) Weitz, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 124. S. 152.

XVIII.

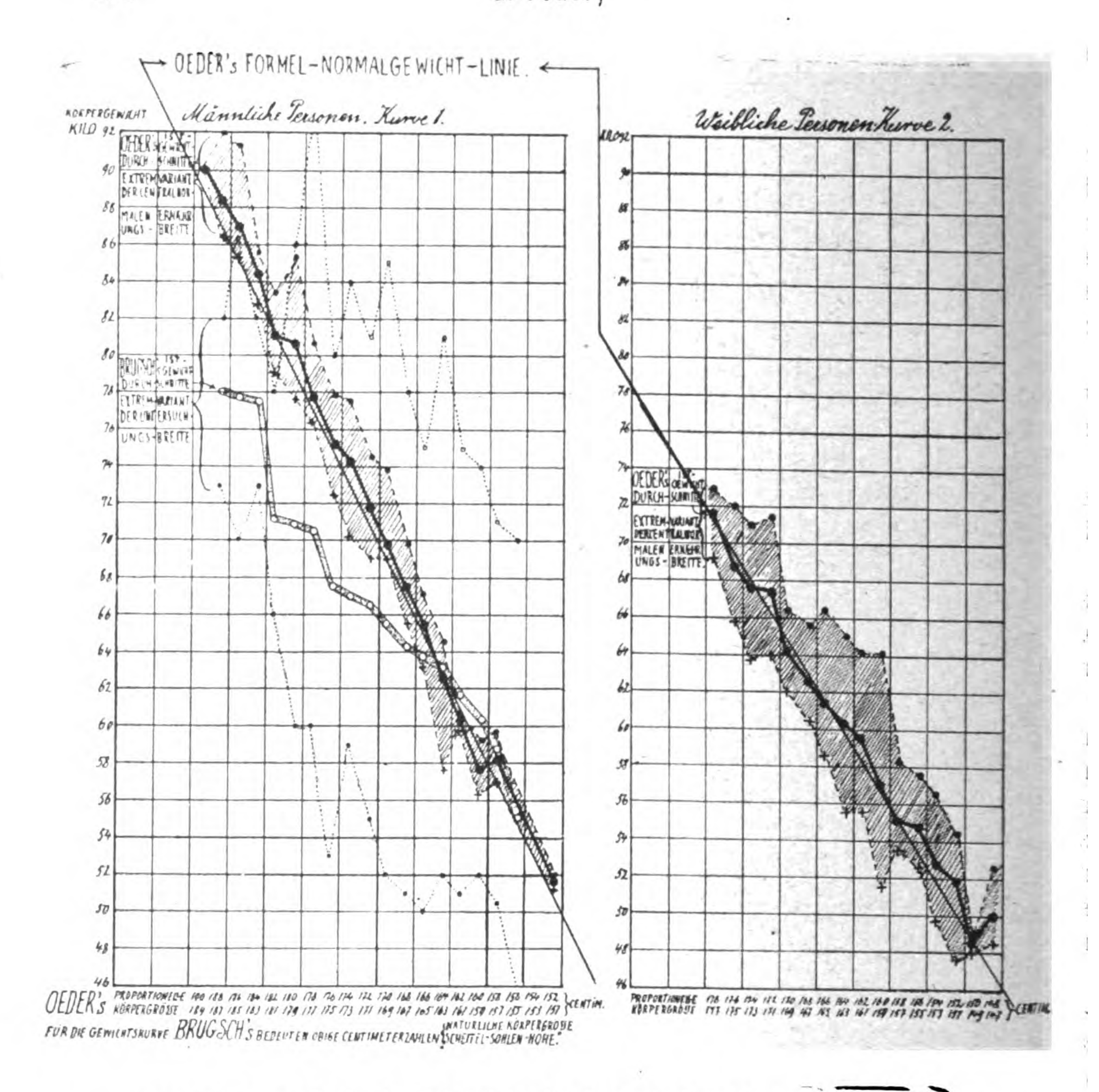
# 477 „zentralnormale" Ist- und Formelgewichte erwachsener Menschen.

Von

Dr. med. **Gustav Oeder,** Diätkuranstalt Niederlössnitz bei Dresden.

In der Berliner klin. Wochenschr., 1915, Nr. 17/18, habe ich meine ersten Mitteilungen aus den Jahren 1909—1911 über das „zentralnormale" Körpergewicht Erwachsener (= mittelste Stufe zwischen Magerkeit und Fettleibigkeit) und seine praktisch-einfache Berechnungsmöglichkeit aus der „proportionellen" Körpergrösse durch Veröffentlichung weiterer 281 „zentralnormaler" Fälle zu unterstützen gesucht und habe dabei auch die Genauigkeit und Häufigkeit in der Uebereinstimmung meiner Formelgewichte mit den zugehörigen zentralnormalen Istgewichten zahlenmässig im einzelnen, an Durchschnitten und an Kurven gezeigt. Die von mir wiederholt hervorgehobene praktische Brauchbarkeit meiner empirischen Berechnungsformeln für das „zentralnormale" Körpergewicht hat auf Grund eigener Nachprüfung meines Wissens bisher nur Zickgraf (Med. Klin., 1912, Nr. 32) ausdrücklich bestätigt; offen bestritten hat sie Niemand. Doch habe ich die Empfindung, dass gegen diese Formeln noch ein „latentes" Misstrauen besteht, welches vielleicht nicht nur auf einem verschiedensinnigen Gebrauch des Wortbegriffes „zentralnormal", sondern auf einer Art ästhetischen Unbehagens mit wissenschaftlicher Färbung beruht gegenüber allem, was nach „roher" Empirie aussieht. Es will mir sogar fast scheinen, als ob man an manchen Stellen mehr, als die unverhüllte Darstellung der nicht immer schönen „rohen" Wirklichkeit, ihre Einwicklung in ein von aussen hübsch „exakt" ansprechendes, theoretisches Mäntelchen geliebt habe, dem man gar zu gern den Namen „Voraussetzungslosigkeit" gab, während man dieses Mäntelchen stillschweigend mit ungeprüften Voraussetzungen im Innern um so reichlicher unterfütterte. Nolens volens muss man daher immer und immer wieder die unverhüllte Wirklichkeit herausstellen, soweit sie zahlenmässig erfassbar ist, gegebenenfalls auch stillschweigend gemachte Voraussetzungen, und zwar schon bei den Untersuchungsmethoden, an ihr zahlenmässig nachprüfen. Nun habe ich gerade eine ungefähr gleich grosse Personenzahl wie 1915, nämlich 288 „zentralnormal" genährte verschiedene Personen, und zwar 133 männliche und 155 weibliche, mit insgesamt 477 Istgewichten beisammen. Deshalb scheint es mir an der Zeit und geboten, wieder eine Mitteilung darüber zu machen. Allerdings unterscheidet sich mein hier zusammengestelltes Studienmaterial von dem früheren dadurch, dass die inspektorische Feststellung der Besichtigungsmerkmale der „zentralnormalen" Ernährungszustandsstufe






Anmerkung: Oeder's „Istgewichtsdurchschnitte" sind aus sämtlichen physiologischen „zentralnormalen" Einzelgewichtsvarianten der einzelnen „proportionellen" Körpergrössengruppen nach den in den weggefallenen Tabellen verzeichneten Zahlen berechnet. Die „zentralnormale" Ernährungsbreite (gekennzeichnet durch Schraffierung der zwischen den Extremvarianten gelegenen Fläche) ist bei den männlichen Körpergewichten etwas schmaler, als bei den weiblichen; doch darf dabei darauf hingewiesen werden, dass die extremen Aussenseiter der weiblichen Körpergewichte fast immer nur vereinzelt waren. Oeder's „Formelnormalgewichtslinie" schliesst sich ersichtlich sehr eng dem Verlauf der Linie an, welche die „zentralnormalen Istgewichtsdurchschnitte" verbindet. Zum Vergleich sind die Brugsch'schen Linien eingezeichnet. Die Linie der Brugsch'schen Istgewichtsdurchschnitte verläuft von denen der Körpergrössengruppe 164/163 cm an weit unterhalb der Istgewichtslinie Oeder's. Allerdings ist ein richtiger Vergleich beider Linien unmöglich, weil die Körperlängen Brugsch's und Oeder's ungleichartige sind. Die Brugsch'sche Untersuchungsbreite ist aber unverkennbar sehr viel breiter, wie die Oeder'sche „zentralnormale" Ernährungsbreite bei den männlichen Personen (weibliche standen aus dem Brugsch'schen Material zum Vergleich nicht zur Verfügung). Die Brugsch'sche Breite muss also vermutlich stark ungleich genährtes Material enthalten haben. Die Brugsch'schen Istgewichtsdurchschnitte dürfen von der Körpergrössengruppe 164/163 cm an wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit als Körpergewichte angesprochen werden, die einem mehr oder minder „mageren" Ernährungszustand entsprechen, soweit dabei völlig erwachsene Personen in Betracht kommen.

dieses Mal nicht bei allen Personen ganz so genau hat erfolgen können, wie bei dem früheren, welches besonders sorgfältig auf das Vorhandensein des zentralsten Grades der zentralnormalen Stufenbreite beobachtet worden war. Diesmal sind mehr gelegentliche Feststellungen getroffen worden, wobei es nicht regelmässig geglückt ist, gerade den zentralsten Grad stets zu erwischen und das zugehörige Istgewicht zu wägen, weil eben nur gelegentlich und in grösseren, auch unregelmässigeren, zeitlichen Zwischenräumen die unumgängliche Nacktbesichtigung hat vorgenommen werden können, um Belästigung der Kranken nach Möglichkeit zu vermeiden; auch sind diesmal einige Istgewichte zeitweise pathologisch beeinflusster Personen mit darunter, die ich werde ausscheiden müssen. Immerhin ist es trotz allem gelungen, noch ein so gleichmässiges Studienmaterial zu erhalten, dass auch an den dabei festgestellten Istgewichten meine Formelgewichte auf ihre „Stimmigkeit“ geprüft werden können; ja in einer Hinsicht ist das folgende Material sogar noch lehrreicher als das frühere: Während ich nämlich früher für jede Person nur ein einziges Istgewicht, und zwar das Höchstgewicht desjenigen Tages genommen hatte, an welchem die Naktbesichtigung das Vorhandensein der zentralnormalen Besichtigungsmerkmale am vollkommensten ergeben hatte, habe ich diesmal alle, auch die nur als „annähernd zentralnormal“ beurteilten Körpergewichte aufgeführt; so habe ich bei einzelnen Personen 2—9, oft verschieden grosse, zentralnormale Istgewichte notiert. Die Einreihung der Einzelfälle in die folgende Tabelle[1]) ist nach der „proportionellen“ Körpergrösse in Einzentimeterstufen erfolgt; doch habe ich jeweils die „natürlichen“ Scheitelsohlenhöhen daneben beschrieben. Die „proportionellen“ Körpergrössen gehen bei meinen Männern von 152—190 cm, bei den Frauen von 147 bis 178 cm, die „natürlichen“ Scheitelsohlenhöhen bei den Männern von 150—191 cm, bei den Frauen von 144—174 cm. Das Lebensalter schwankte vom 24.—70. Lebensjahr. Die Formelgewichte sind nach meinen männlichen und weiblichen Formeln (vgl. Berliner klin. Wochenschrift, 1915, Nr. 17/18) berechnet. Die Istgewichte sind wieder Tageshöchstgewichte (ohne Kleidung). Ausrufungszeichen (!) neben den Istgewichten zeigen pathologische Einflüsse an. Die zur gleichen Person gehörigen Zahlen sind durch Abstrich unter den Körpergrössenzahlen gekennzeichnet. Alles Uebrige sagen die Spaltenüberschriften (vgl. Kurven statt Tabellen!).

Aus den Tabellen mache ich hier folgende Zusammenstellungen der gemischt pathologisch-physiologischen und der rein physiologischen Körpergewichte:

1) Anmerkung: Diese Arbeit wurde bereits am 22. 4. 1918 zur Veröffentlichung angenommen; nachträglich verlangt der Verlag jetzt der hohen Druckkosten wegen die Ersetzung der Tabellen mit den ursprünglichen Körpergewichts- und Körperlängen-Einzelzahlen durch Kurventafeln, welche zur Vermeidung unübersichtlicher Detailierung und Raumbeanspruchung nur unter Zusammenfassung der Einzentimeterlängen zu Gruppen und nur mit Gewichtsdurchschnitt- und Extremvarianten-Zahlen herstellbar sind, wodurch die ursprüngliche Nachprüfungsmöglichkeit der Einzelzahlen leider zum Teil verloren geht. Der Verfasser.



I. Die Summen aller Istgewichte und Formelgewichte:

| | Istgewichte | | Formelgewichte | |
|---|---|---|---|---|
| | (mit Einschluss der 32 pathol.) | mit Ausschluss der 32 pathol. | nach „proportionellen“ Körpergrössen | [nach Scheitelsohlenhöhen] |
| Männl. Personen | (18336,5 kg 251 Gew.) | 16491,6 kg (227 Gew.) | (18310,0 kg) 16497,0 kg | [16086,5 kg] |
| Weibl. Personen | (13522,7 kg 226 Gew.) | 13026,5 kg (218 Gew.) | (13477,6 kg) 12992,1 kg | [12595,2 kg] |
| | (31859,2 kg 477 Gew.) | **29518,1** kg (445 Gew.) | (31787,6 kg) **29489,1 kg** | [28681,7 kg] |

| | Unterschiede der nichtpathologischen Ist- und Formelgewichte | |
|---|---|---|
| | aus „proportioneller“ Körpergrösse | [aus Scheitelsohlenhöhe] |
| Männl. Personen . . . | + 5,4 kg | [— 405,1 kg] |
| Weibl. Personen . . . | — 34,4 kg | [— 431,3 kg] |
| | — **29,0** kg | [— 836,4 kg] |

Ich will nur die physiologischen Istgewichtssummen (fett gedruckt!) mit den zugehörigen Formelgewichtssummen vergleichen. Diese Summen der Istgewichte stimmen mit den Formelgewichten überein: bei deren Berechnung aus „proportionellen“ Körpergrössen a) für die männlichen Personen auf + **5,4 kg** (!), um welche die Formelgewichte grösser sind; b) für die weiblichen Personen auf — **34,4 kg**, um welche die Formelgewichte kleiner sind. Die „Stimmigkeit“ ist bei den männlichen Formelgewichtssummen etwas besser, als bei den weiblichen; das gleiche Verhalten war auch bei meinen früheren Zusammenstellungen vorhanden; die männliche Formel muss also genauer sein, wie die weibliche, obgleich bei den männlichen der Brustumfang nicht zur Berechnung gezogen ist, während er bei der weiblichen in der Formelberechnung berücksichtigt ist. Doch sind die Unterschiede der Ist- und Formelgewichtssummen bei jedem Geschlecht nur klein, und zusammengerechnet betragen sie im Durchschnitt nur 29,0 : 29518,1 = 0,00098 kg = 0,98 oder rund nur **1** pM! Ganz anders verhält es sich mit den Formelgewichten, die aus den „natürlichen“ Scheitelsohlenhöhen gefunden sind (in [ ] Klammern), selbst wenn sie im übrigen nach den gleichen Formeln, wie die aus „proportionellen“ Körpergrössen, berechnet werden. Einfach der Einsatz der „natürlichen“ statt der „proportionellen“ Körpergrösse in meine Formeln hat einen Gewichtsunterschied in den Summen zwischen Ist- und Formelgewichten bei den gleichen Personen von 836,4 kg (!) = 28,3 pM. zur Folge. Das ist gegenüber dem Obigen ein Unterschied von über 28 facher Grösse! Daraus ergibt sich einwandsfrei die praktische Ueberlegenheit der Berechnung des zentralnormalen Körpergewichts nach meinen Formeln aus der „proportionellen“ gegenüber der aus der „natürlichen“ Körpergrösse.

II. Die Durchschnittszahlen ergeben naturgemäss das gleiche Bild, wie die Summenzahlen, nur in kleineren Zahlenwerten. Ich berücksichtige auch hierbei nur die physiologischen Istgewichte. Diese Durchschnitte ergeben für die Istgewichte und Formelgewichte Unterschiede:



a) bei den männlichen Personen mit 227 Einzelgewichten 72,650 kg Istgewicht, 72,674 kg Formelgewicht = + 0,024 kg oder 24 g; b) bei den weiblichen Personen mit 218 Einzelgewichten 59,755 kg Istgewicht, 59,597 kg Formelgewicht = — 0,158 kg oder 158 g. Während hier der Durchschnittsunterschied zwischen Ist- und Formelgewichtsdurchschnitt für die männlichen Personen ganze 24 g, für die weiblichen 158 g nur beträgt, würde er bei den aus der „natürlichen“ Scheidelsohlenhöhe berechneten Formelgewichten (männl. 70,866, weibl. 57,776 kg) — 1,784 kg bzw. 1,979 kg ausmachen. Also auch bei der Durchschnittsrechnung ist die Ueberlegenheit der „proportionellen“ gegenüber der „natürlichen“ Körpergrösse als Berechnungslänge zahlenmässig unverkennbar. Noch deutlicher aber wie aus der Genauigkeit in der Uebereinstimmung der Summen und Durchschnitte erhellt die praktische Richtigkeit meiner mit Hilfe der „proportionellen“ Körpergrösse berechneten Formelgewichte aus der Häufigkeit, in welcher die einzelnen Formelgewichte innerhalb einer bestimmten Genauigkeitsbreite mit den zentralnormalen Istgewichten übereinstimmen. Aus früher bereits dargelegten Gründen habe ich ursprünglich ± 3 bis 4 kg als für den Einzelfall zulässigen Gewichtsunterschied bei meinen Vergleichsprüfungen angenommen; ich wähle für die jetzige Prüfung ± 3,5 kg als Genauigkeitsgrenze; die Begründung dafür werde ich am Schluss geben. Dabei stimmen

III. alle aus der „proportionellen“ Körpergrösse formelmässig errechneten Einzelgewichte mit den gewonnenen Einzelgewichten auf ± 3,5 kg überein: a) für die männlichen Personen unter 227 Gewichtszahlen 216 mal, d. h. in 95,16 pCt. aller physiologischer Fälle; b) für die weiblichen Personen unter 218 Gewichtszahlen 210 mal, d. h. in 96,33 pCt. aller physiologischer Fälle.

Ist auch die „Stimmigkeit“ in den Summen und Durchschnitten der vorliegenden Zusammenstellung nicht ganz so genau, wie in denen meiner früheren, so ist doch die Häufigkeit der Uebereinstimmung bei den Einzelgewichten annähernd die gleiche (früher auf ± 3,0 kg in 94,7 pCt. bzw. 91,28 pCt.; auf ± 4,0 kg 97,73 pCt. bzw. 95,98 pCt.).

Wer den Grad der Uebereinstimmung in Gewichtssummen und -Durchschnitten, sowie den Grad und die Häufigkeit der Uebereinstimmung in den Einzelgewichten bei allen Körpergrössen zahlenmässig auf sich wirken lässt, wird sich der brutalen Gewalt dieser Zahlen gar nicht entziehen können. Diese Zahlen zwingen absolut, sowohl die tatsächliche Richtigkeit meiner empirischen Berechnungsformeln und damit die Gesetzmässigkeit der Beziehungen zwischen „zentralnormalem“ Istgewicht und „proportioneller“ Körpergrösse bis auf Beweis des Gegenteils anzuerkennen. Theoretische Bedenken irgendwelcher Art brauchen also von der Anwendung der gleichen Formeln und auch von ihrer Nachprüfung nicht abzuhalten. Wenn Th. Brugsch[1]) vor kurzem die Beziehungen der „Körpergewichte“ zur „Körperlänge“ gelegentlich seiner dankenswerten anthropologischen Untersuchungen an männlichen Personen zwischen dem 22.—28. Lebensjahr nebenbei ge-

1) Theodor Brugsch, Masse und Proportionen zur Charakteristik des Individuums in seinem Habitus. Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. 1917. Bd. 19. H. 1.



prüft und zu dem Ergebnis kommen zu sollen vermeint hat: „auf eine für alle Längen giltige Formel lassen sie sich nicht bringen", so kann er zu diesem Urteil nur auf Grund eines dafür ungeeigneten Studienmaterials und unter zeitweiser Ausserachtlassung des Prüfungsgrundsatzes „ceteris paribus" gelangt sein. Ungeeignet erscheint mir sein Material, weil „noch nicht völlig Erwachsene" mit „Erwachsenen" zusammengestellt sind, und weil die Ernährungszustandsstufe seiner Einzelfälle nicht die gleiche, geschweige denn eine „zentralnormale" war. Die B.'sche Zufalls-Gewicht-Varianten-Breite Gleichgrosser ist viel zu ausgedehnt und bei den einzelnen Körperlängenstufen viel zu ungleich. Das letztere berührt zweifellos auch den Grundsatz „ceteris paribus"; denn wer die grossen Gewichtsunterschiede kennt, welche allein durch die Verschiedenheit der Ernährungszustandsstufen bei gleichgrossen Personen und im gleichen Einzelfall erzeugt werden können, der wird sie „ceteris paribus" berücksichtigen müssen; er wird nicht im Ernährungszustand indifferenzierte Personen mit ihren Körpergewichten zusammenstellen dürfen; er wird vielmehr die Gesamtbreite des Ernährungszustandes in Stufen einteilen und die dazugehörigen Gewichtsabstufungen umgrenzen müssen. Wer weiter sich erinnert, dass die sogen. menschliche „Körperlänge" doch nicht die Länge eines in seinen natürlichen Einzelabschnitten beim Einzelfall und bei verschiedenen Personen gleichdicken und gleichbreiten gleichmässigen Körpers ist, der wird auch die Verschiedenheit der Einzelabschnitte bei der Längenmessung berücksichtigen müssen; zum mindesten wird er die anthropologisch anerkannte Zweiteilung der Gesamtlänge in eine „Ober-" und „Unterlänge" zu beachten haben. Gar wenn er beide Maasse (Gewicht und Länge) dieser Körper zu einander in Beziehung setzen und nach gesetzmässigen Beziehungen der Körpermasse zur Körperlänge fahnden will, wird er um die Prüfung der Voraussetzungen für die Anwendung der Wägung, Längen- und Umfangmessung als Messmethoden und um die Berücksichtigung der verschiedenen Einflüsse auf das Gewicht und die Länge nicht herum kommen. Versucht er es anders, so wird er sich nicht wundern dürfen, dass er „typische" Beziehungen nicht finden kann.

Bezüglich der Gewichte kann ich es zwar dahingestellt sein lassen, ob die B.'schen Körpergewichte sogen. „Kriegsnotgewichte" kriegsmässig unterernährter Personen waren. Wenn man aber aus der Zeit der B.'schen Veröffentlichung (Herbst 1917?) und aus folgender Erwägung eine Vermutung entnehmen wollte, so würde sie für durchschnittliche „Kriegsmagerkeit" sprechen. Die öffentliche Nahrungsrationierung nach dem sogen. „Durchschnittskopf", welche von Anfang an die gleiche Ration für die verschieden grossen Erwachsenen bestimmt hat, musste für den Ernährungszustand der Betroffenen ceteris paribus die Wirkung haben, und hat sie bei Einhaltung der Rationierung tatsächlich auch gehabt, dass die kleinsten Menschen ebenso viel erhielten, wie die grössten. Da aber vom September 1916 an ausserdem die „Prokopfration" zur Erhaltung des Körpermassenbestandes bei Erwachsenen überhaupt nicht mehr zureichte, so mussten alle, die sich nebenher nichts beschaffen konnten (z. B. Lazarettinsassen), durch Einschmelzen ihrer Körpersubstanz abmagern und an Körpergewicht abnehmen, die Grossen mehr



und schneller, als die Kleinen. Die notwendige Folge hiervon musste sein, dass zur gleichen Untersuchungszeit die Grossen ein relativ stärker vermindertes Körpergewicht aufwiesen, als die Kleinen. In der Tat zeigt nun die B.'sche Gewichtstabelle von Soldaten aus der fraglichen Kriegszeit, dass die Durchschnittsgewichte der „Grossen“ im Verhältnis zu ihrer Körpergrösse jeweils kleiner waren, als die der „Kleinen“. B. sucht das formelmässig dadurch auszudrücken, dass er bei seinen kleinsten Personen, die wenig oder gar nichts abgenommen zu haben brauchten, die Brocaschen Formelgewichte als zutreffend erklärte (= Körpergrösse in cm — 100), bei seinen grössten (Abgemagertsten) aber das Broca-Formelgewicht — 10 kg einsetzte. Seine „Grössten“ waren also im Durchschnitt um 10 kg zu mager. Allein — wie gesagt — es ist an sich ganz gleichgültig, ob die Kriegsrationierung an dem Mindergewicht der Grossen schuld war oder nicht: „mager“ war im Durchschnitt der Ernährungszustand der B.'schen Grossen allemal, wenn auch vielleicht nicht „kriegsmager“. Ungleich genährt waren die Personen aller einzelnen B.'schen Körpergrössenstufen ebenfalls; denn die Gewichtsunterschiede betrugen in jeder Körpergrössenstufe 9—33 (!) kg, im Durchschnitt 22,8 kg. So grosse durchschnittliche Körpergewichtsunterschiede gleichgrosser Gleichgeschlechtiger sind ohne Verschiedenheit des Ernährungszustandes schlechterdings unmöglich; Muskel- und Knochenunterschiede machen vielleicht ausnahmsweise einmal, aber nie im Durchschnitt gleichgrosser Gleichgeschlechtiger 10 kg aus; das haben mir zahlreiche Sonderzusammenstellungen gezeigt, wobei ich nicht nur nach „proportionellen“ Körpergrössen, sondern auch nach „Scheitelsohlenhöhen“ verglichen habe. Ich glaube auch nicht, dass B. Gegenteiliges unter Vorbringung von beweiskräftigem Material behaupten oder die Beeinflussung des Körpergewichts durch Veränderung im Ernährungszustand in Abrede stellen möchte. Er hat den Einfluss der Ernährungszustandsverschiedenheiten auf die Körpergewichte seines Materials aber einfach ungeprüft gelassen und aus den ungleichartigen Körpergewichten der Einzelpersonen jeder Grössengruppe „Durchschnittsgewichte“ berechnet, die er meinte, als „normotypische“ bewerten zu dürfen. Er sagt ausdrücklich: „Diese Durchschnittsgewichte können für Normalgewichte angesehen werden.“ In Wirklichkeit sind solche Durchschnittsgewichte von ungleich genährten Einzelpersonen nur „Zufallsmischungsdurchschnitte“. „Zufälliges“ nennt man aber wohl kaum „normal“! Was alsdann die B.'schen „Körperlängen“ angeht, so sind es die sogen. „Scheitelsohlenhöhen“, die ich als zum Studium der Beziehungen zwischen „Körperlänge“ und „Körpergewicht“ ungeeignet bezeichnen muss, weil die Differenzierung der Gesamtlängen zum mindesten in „Ober-“ und „Unterlängen“ und der Einfluss der Verschiedenheit der Oberlängen (selbst bei gleicher Scheitelsohlenhöhe) auf das dabei vorhandene verschieden grosse Körpergewicht ceteris paribus ungeprüft blieb. Ebenso ist der Einfluss der Verschiedenheit des Ernährungszustandes (bzw. Körpergewichts) auf den Brustumfang von B. nicht nachgeprüft worden. Und doch beträgt nach Sonderzusammenstellungen, welche ich gemacht habe, der Brustumfangsunterschied bei der gleichen Person, soweit er durch Ernährungsgewichts-





unterschiede bedingt ist, auf 23 kg Gewichtsunterschied bei 171 cm Scheitelsohlenhöhe etwa **9—11** cm! Er ist also etwa ebenso gross, wie der ganze Brustumfangsunterschied zwischen den Eng- und Weitbrüstigen B.'s, der bei der gleichen Körperlängengruppe nur etwa 10 cm zu betragen braucht, um die Umklassifizierung zu bewirken. Ich habe bei gleichgrossen Personen, die z. B. bei 171 cm Scheitelsohlenlänge im „zentralnormalen“ Ernährungszustand (73 kg) ganz das gleiche Brustumfangsmittel von 96 cm hatten, im „sehr mageren“ Zustand (49 kg) 87 cm, im „sehr fetten“ Zustand (129,7 kg) 123 cm Brustumfangsmittel — also Unterschiede von 36 cm (!) gefunden. Was hier vom absoluten Brustumfangsmass gesagt ist, gilt auch für das „proportionelle“.

Ich komme damit zu dem Schluss: Weder die Körpergewichte, noch die Körperlängen, noch die Brustumfänge sind bei der von Brugsch angewandten Messungsart geeignet, „verschleierte Notwendigkeiten“ in den Beziehungen dieser Maasse zu einander zu enthüllen. Ein Blick auf meine Kurve 1, welche zum Vergleich die Brugsch'sche Kurve 5 mit enthält, kann das Gesagte nur bestätigen. Auch bei anthropologischen Habitusuntersuchungen, die Körpergewichte und Brustumfänge betreffen, kann die Berücksichtigung des abgestuften Ernährungszustandes nicht unterbleiben, ohne zu fehlerhaften Schlussfolgerungen zu führen. Für die Findung formelmässiger Beziehungen zwischen Körperlänge und Körpergewicht ist ausserdem die „Oberlänge“ zu berücksichtigen. Der kleine Spielraum, den ich zwischen den zentralnormalen Formel- und Istgewichten durchschnittlich auf ± 3,5 kg bemessen habe, weil der höchste Gewichtsunterschied bei gleichgrossen Einzelpersonen für meine Männer etwa 7 kg (= ± 3,5) betrug, stellt in 95 pCt. aller Fälle die Variationsbreite der „zentralnormalen“ Istgewichte gleichgrosser Einzelpersonen dar, die erzeugt ist durch Knochen-Muskel-Eingeweidefüllungs-Schulterbreiten-Differenzen. Brugsch scheint nach alledem teilweise von Voraussetzungen ausgegangen zu sein, deren Richtigkeit er nicht „ceteris paribus“ geprüft haben kann. Nur nebenbei möchte ich noch bemerken, dass ich es auch nicht für glücklich halte, wenn Brugsch seine Kurve 1, die eine unverkennbare „Variationskurve der Häufigkeit im Vorkommen der einzelnen Körperlängenstufen“ ist, „kurz“ mit „Variationen der Körperlänge“ bezeichnet und diese Kurve bei Kurve 2 „auflöst“ in drei „Körperlängengruppen mit Körperlängengipfeln“ statt in „Häufigkeitsgruppen mit Häufigkeitsgipfeln“.

## Entgegnung zu der voranstehenden Arbeit von Dr. Oeder.

Von

Prof. **Theodor Brugsch**.

Eine ins einzelne gehende Erwiderung auf Oeder's Ausführungen kann ich mir ersparen, da Oeder's Feststellungen nicht das treffen, was man „Normalgewicht“ nennen muss. Normal[1]) heisst nichts weiter als

1) cf. z. B. Muther, Wörterbuch der Philosophie.



Durchschnitt oder Mitte. Man kann den Durchschnitt eng oder weit nehmen, kann — wenn man ein ganzes Land durchuntersuchen könnte — den Durchschnitt aus allen Körpergewichten der Einwohner nehmen, oder wenn man sich auf eine Populationsgruppe beschränkt, den Durchschnitt aus dieser ziehen, man kann den Durchschnitt noch weiter verengern, indem man eine bestimmte Altersklasse oder eine bestimmte soziale Klasse usw. wählt. Ich wählte eine Altersklasse soeben ausgewachsener (nicht unerwachsener!) Individuen gleicher Population und bestimmte zu jeder Längengruppe das Durchschnittsgewicht. Dass dieses sich nicht auf eine allgemein gültige Formel bringen lässt, ist eine Tatsache, an der alle Ausführungen Oeder's nichts ändern können.

Oeder erklärt ein Individuum für normal im Ernährungszustand, das weder mager noch fett erscheint, auf Grund von Kriterien, die ich für unsere medizinische Beurteilung im gewissen Sinne anerkenne[1]). Will er aber Körpergewichte solcher Individuen als Normalgewichte aufstellen, so stellt er sich ausserhalb des Rahmens des Sprachgebrauchs und der Wissenschaft. Nun geht aber Oeder noch weiter: er stellt eine Formel zur Berechnung eines solches Normalgewichtes auf und sucht zu beweisen, dass Formelgewicht und Istgewicht übereinstimmen. Ich frage wozu? Wenn ich nach Oeder's Kriterien durch Aspekt und durch Dickenmessung einer Hautfalte am Nabel feststellen kann, ob ein Individuum im Oeder'schen Sinne einen „normalen" Ernährungszustand aufweist, dann brauche ich wirklich keine Formel. Das Klagelied, das Oeder über die Abneigung, die man gegen seine Formel hat, anstimmt, ist das Wiegenlied über ein totes Kind! Ich halte es aber geradezu für gefährlich, eine Formel im Oeder'schen Sinne zu akzeptieren. Oeder's Material scheint sich aus sozial gut gestellten, daher gut genährten Individuen mittlerer Jahre zu rekrutieren, so wie sie eben eine Diätkuranstalt aufsuchen können, wobei die Patienten (vor dem Kriege!) wohl mehr minder überernährt waren. Ein Jugendlicher ist aber nach Oeder's Formulierung mager; je älter das Individuum, desto mehr setzt es Fett an (siehe die Hassing'sche Tabelle!). Das lässt sich alles nicht durch eine Formel ausdrücken und würde nur eine Vergewaltigung darstellen. Normalgewicht ist Durchschnittsgewicht und dabei muss es bleiben. Ueber meine anthropologischen Untersuchungen mich mit Oeder auseinanderzusetzen, erscheint mir nicht notwendig.

1) Der Orientale würde schon andere Gesichtspunkte der Beurteilung haben.

XIX.

# Die Therapie der Magen- und Darmkrankheiten unter dem Gesichtspunkt der Herstellung und Erhaltung des funktionellen Gleichgewichts.

Von

Dr. **Emmo Schlesinger** (Berlin).

(Mit 6 Abbildungen im Text.)

Die Therapie der Verdauungskrankheiten ist im allgemeinen auf die einzelnen Krankheitsbilder eingestellt, die lehrbuchmässig die Pathologie des Verdauungstraktus ausmachen. Was im einzelnen gegen eine vorliegende Gastritis, eine Ptose, ein Ulkus, eine Superazidität oder Anazidität geschehen soll, ist kapitelweise ausreichend auseinandergesetzt; dagegen ist durchweg wenig berücksichtigt, dass fast jede, streng genommen jede, uns zur Korrektur zugehende ernstere Magenerkrankung einen Komplex pathologischer Zustände darstellt, der von einer primären Schädigung aus durch allmähliche Einbeziehung anderer an dem Verdauungsprozess beteiligter Elemente auf direktem oder reflektorischem Wege in den Bereich des Krankhaften im Laufe von Jahren oder Jahrzehnten sich zu einem in einem späteren Stadium schwer entwirrbaren Gesamtbild entwickelt, für dessen klare Durchschauung unsere bisherigen diagnostischen Mittel nicht annähernd ausreichten und für dessen wirksame und dauernde Bekämpfung die in einzelne Kapitel aufgelösten therapeutischen Vorschriften gleichfalls nicht genügen. Neue Errungenschaften, unter denen das Röntgenlicht die erste Stelle einnimmt, geben uns die Möglichkeit, anormale Folgezustände schon in einem frühen Stadium in ihrem ganzen Umfange zu erkennen und die Zusammenhänge der einzelnen zur Darstellung kommenden Irregularitäten uns klar zu machen.

Dass die Röntgenmethode der Diagnostik und Therapie der Magendarmkrankheiten einen Reichtum bedeutungsvoller Aufschlüsse und Fortschritte zugeführt hat, bedarf heute keines Beweises mehr. Was davon besonders populär geworden ist, sind zahlreiche Einzelheiten, wie die Erkennungsmöglichkeit des spastischen und anatomischen Sanduhrmagens, der Ulkusnische, der Ulkusnarben, der Penetrationshöhle, der Ausdehnung und damit der Resezierbarkeit des Karzinoms, der genauen Gradbestimmung der Motilität u. a. m.

Ueber diese vielen, an sich hochwichtigen Einzelerscheinungen im Werdegang der röntgenologischen Magendarmdiagnostik hinaus habe ich im Verlauf einer nunmehr 12 jährigen, in engster Anlehnung an die Klinik durchgeführten Röntgenbeobachtung feststellen können, dass bei



einer Reihe der verbreitetsten Magen- und Darmkrankheiten die Heilungsvorgänge, der Verlauf, die Rezidive und die Komplikationen noch etwas andere Zusammenhänge haben, als man bisher angenommen hat und dass man durch Beachtung bestimmter neuer Gesichtspunkte einen wesentlich grösseren Einfluss auf die Gestaltung des Gesamtverlaufes des Leidens bekommen kann.

An der Hand eines der einfachsten Krankheitsbilder — der Superazidität — will ich den Nachweis versuchen, dass wir bei Einhaltung einiger neu gewonnener, im folgenden genau dargelegter Maximen in der Therapie in die Lage kommen, erstens die Heilung eines vorliegenden Magenleidens zu beschleunigen, zweitens sie vollkommener zu gestalten, drittens die meisten Rezidive zu verhüten, viertens zahlreichen Komplikationen vorzubeugen und fünftens die Leistungsfähigkeit eines schwerer geschädigten Magens auf ein höheres Niveau, als es bisher möglich war, zu bringen. Die neuen diagnostischen und therapeutischen Prinzipien entwickelten sich mir allmählich durch das seit vielen Jahren konsequent eingehaltene Bestreben, erstmalig das vorliegende Krankheitsbild möglichst weitgehend zu analysieren und dann auf die detaillierte Diagnose eine dieser qualitativ und dynamisch adaptierte Therapie zu setzen. Für dieses Bestreben schon erwiesen sich Art und Methodik der in in- und ausländischen Lehrbüchern sich darbietenden Anleitungen trotz aller Ausführlichkeit in den Einzelheiten als unzulänglich. Es fehlen die grösseren Richtlinien, es fehlt der beherrschende Gesichtspunkt, unter dem man, was besonders für die ernsteren Zustände empfunden wird, die einzelnen Maassnahmen zusammenfassen könnte, um sie zielsicher zu gestalten, sowohl die medikamentösen, als die diätetischen und physikalischen. Als Testobjekt wähle ich die sogenannte Superazidität, weil sie in ihrer Entstehung und in ihrem Verlauf wohl die am leichtesten übersehbare Magenerkrankung ist.

## Superazidität.

Unter Superazidität, deren Begriff in der Literatur kein ganz einheitlicher ist, soll die Ueberfunktion in der spezifischen Sekretion des Magens verstanden sein, gleichviel auf welche Ursachen sie zurückzuführen ist, ob reflektorisch entstanden von einer anderen Abdominalaffektion aus, von einem Gallenstein- oder Genitalleiden, einer chronischen Appendizitis, einer Obstipation her, ob auf der Basis einer allgemeinen Neurasthenie, einer Neurose des Vagus, ob toxisch durch Nikotin, Blei, Alkohol oder ob durch irgend ein anderes Moment; ausgeschlossen sei nur wegen der den Sachverhalt verwirrenden Symptome die chronische Gastritis, das Ulcus pepticum ventriculi oder duodeni, die eine gesonderte Besprechung finden sollen.

Ueber das Verhältnis des Säuregrades zur Menge des abgeschiedenen Magensaftes ist volle Klarheit noch nicht erzielt; das eine dürfte aber von keiner Seite bestritten werden, dass die im Magen vorhandenen Flüssigkeitsmengen bei Superazidität im Durchschnitt übernormale sind. Es mag dahingestellt bleiben, wie weit hierbei noch Transsudation oder Retention eine Rolle spielen.



Die subjektiven Beschwerden sind Sodbrennen, saures Aufstossen, d. h. ein Aufstossen, bei dem ein Quantum saurer und bitterer Flüssigkeit in die Mundhöhle aufsteigt, Vollgefühl, Druck im Epigastrium, der zu bestimmten Zeiten, meist 1—2 Stunden nach der Mahlzeit, schmerzhaft werden und bei unbekömmlichen Speisen sich zu heftigen Gastralgien steigern kann. Erbrechen ist selten, der Appetit meist rege, der Stuhlgang angehalten.

Der klinische Befund besteht in einer geringen, mitunter kaum merklichen Druckempfindlichkeit im Epigastrium, die meist auf eine schmale und kurze mediane, zwischen dem Sternum und dem Nabel gelegene Zone beschränkt ist. Die Ausheberung, 45 Minuten nach Probefrühstück, ergibt in reinen Fällen einen in der Regel gut chymifizierten Brei mit mittlerem oder grossem Schichtungsquotienten ohne Vermehrung des Schleimgehaltes und mit Säurewerten, die für freie HCl den Titer 40, für die Gesamtazidität 60 übersteigen.

Die Behandlung besteht in dem Versuch, die Säureproduktion durch eine möglichst reizlose Kost, durch Adstringentien, wie Bismut. subnitricum, Neutralon, durch Mineralwässer, wie Karlsbader, Neuenahrer, Mergentheimer usw. Brunnen, durch Lähmung des die Saftabscheidung anregenden Vagus vermittels Atropin, durch allgemeine sedative Massnahmen, wie Bäder, Umschläge, Wärmezufuhr, einzuschränken, die produzierte Säure durch entsprechende Speisen und durch Alkalien zu binden und Komplikationen, der Atonie und einer Motilitätsstörung, entgegenzutreten.

Die Erfolge der Therapie sind, wenn man sich an die in den Lehrbüchern niedergelegten Resultaten hält, im allgemeinen leidlich, ein grosser Teil wird von seinen Beschwerden befreit, ein weiterer gebessert, eine mässige Zahl bleibt ungeheilt und ungebessert. Hervorgehoben wird, dass der Magen den Säuregrad, auf den er eingestellt ist, häufig mit erstaunlicher Hartnäckigkeit festhält, wodurch die Neigung zu Rezidiven dauernd bestehen bleibt.

### Die Röntgenuntersuchung der Superazidität und deren Komplikationen.

Wir wollen uns nun zunächst die Frage vorlegen, was darüber hinaus noch eine Röntgenuntersuchung für Diagnose und damit für die Therapie leisten kann. Zur Beantwortung dieser Frage müssen wir auf die Komponenten des Gesamtbildes getrennt eingehen.

Für die Feststellung des Säuregrades bleibt die Titrierung des mit dem Schlauch entnommenen Mageninhalts die beherrschende Methode; über die Menge der vorhandenen Flüssigkeit gibt der Schichtungsquotient eine ungefähre und die Bestimmung nach Mathieu-Rémond eine genauere Auskunft, die röntgenologisch durch Darstellung der Intermediärschicht noch eine willkommene Ergänzung erfahren kann.

Besonders Wertvolles leistet die Röntgenuntersuchung dadurch, dass sie uns äusserst exakt die Veränderungen der Form und des Tonus erkennen lässt. In der Literatur wird als einzige Form- und Tonusanomalie bei Superazidität die Atonie erwähnt und diese diagnostiziert, wenn die grosse Kurvatur tief steht und das sogenannte Plätschergeräusch sich leicht auslösen lässt. Der Komplex: klinisches Bild der Super-

azidität — Tiefstand der grossen Kurvatur — leicht auslösbares Plätschergeräusch, der allgemein als eine Atonie durch Superazidität aufgefasst und dementsprechend behandelt wird, ist ein recht häufiger; ich habe diese Fälle auch dann, wenn ein Ulkus auszuschliessen war, röntgenologisch untersucht und konnte feststellen, dass der Befund durchaus nicht, wie es allgemein noch angenommen wird, ein einheitlicher war, sondern dass in ihrem Wesen ganz verschiedene Zustände sich unter dem Bilde dieser scheinbaren Atonie verbergen. Um die erhaltenen Befunde richtig bewerten und ihnen therapeutisch wirksam begegnen zu können, ist es auch hier, wie meist in der klinischen Röntgenologie des Magens, erforderlich, der Genese der Formveränderungen nachzugehen.

In den Anfangsstadien der Krankheit findet man in der Regel ein Formbild, an dem pathologische Veränderungen kaum erkennbar sind. Späterhin sind es zwei Momente, welche die Form des Magens eingreifend verändern. Zunächst die Vermehrung der Saftmenge, die im Sinne einer direkten Belastung wirkt. Die anschaulichste Vorstellung von ihrem Volumen erhält man bei Darstellung der sogenannten Intermediärschicht mittels eines schwer sedimentierenden Kontrastpuddings, wie ich es seinerzeit mit Holst zusammen angegeben habe. Die Grösse der Einwirkung der Inhaltsvermehrung wird man am richtigsten einschätzen, wenn man bedenkt, dass die Steigerung der Saftmenge mehr als das Doppelte des Normalen betragen kann und dass diese Mehrbelastung sich täglich mehrmals auf viele Stunden hin wiederholt. Sie bewirkt als pathologische Folge eine Dehnung der Magenwand in die Länge; die Verbreiterung, die meist gleichzeitig angetroffen wird, ist hierbei nicht als Querdehnung durch einen aktiven Prozess aufzufassen, wie er bei einer spastischen oder anatomischen Pylorusstenose in Aktion angetroffen wird, sondern nur als einfache Auseinanderdrängung der längsgedehnten Magenwände durch die grössere Inhaltsmasse. Die drei normalen Formentypen, die sämtlich von dem Prozess der Hyperazidität betroffen werden können, sind der Stierhorn- (Abb. 1a), der Angelhaken- (Abb. 2a) und der Langmagen (Abb. 3a). Die Veränderungen, die sie erleiden, vollziehen sich, wie es die Abb. 1—3abc in 3 Phasen schematisiert wiedergeben. Die Abb. 1—3d zeigen die einzelnen Phasen übereinandergelegt, die grosse Kurvatur tritt tiefer, der Pylorus dreht sich nach oben, wird nach links und abwärts gezogen, der Magensack wird grösser. Durch diese Veränderungen verwischen sich die Unterschiede, die zwischen den oben gezeichneten Normaltypen bestanden, insofern, als in den Endformen der Stierhorntyp dem Angelhaken- und dieser sich dem Langmagen nähert, zum Teil ganz erheblich. Die Stierhornform ist in Abb. 1c schon fast völlig verloren gegangen, die charakteristische Konvergenz der Schenkel (*d3* in Abb. 1a wesentlich grösser als *d1*) ist nahezu aufgehoben: in Abb. 1c ist *d1* fast gleich *d3*. Die typische Diagonalstellung des Stierhornmagens ist wieder dadurch beeinträchtigt, dass der Pylorus durch das Gewicht des Uebersekretes nach links und unten gezogen ist und sich auch hierin dem Angelhaken- und Langmagen genähert hat. Dem Zuge nach unten leistet die kräftige Stierhornmuskulatur hartnäckigeren Widerstand als die anderen Mägen, aber im Laufe von Jahren gibt sie



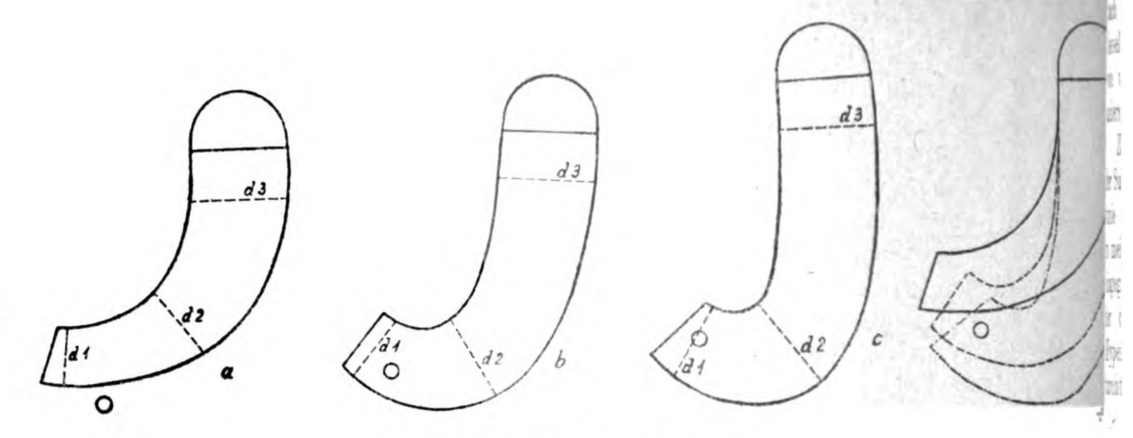



Abbildung 1. Stierhornmagen.

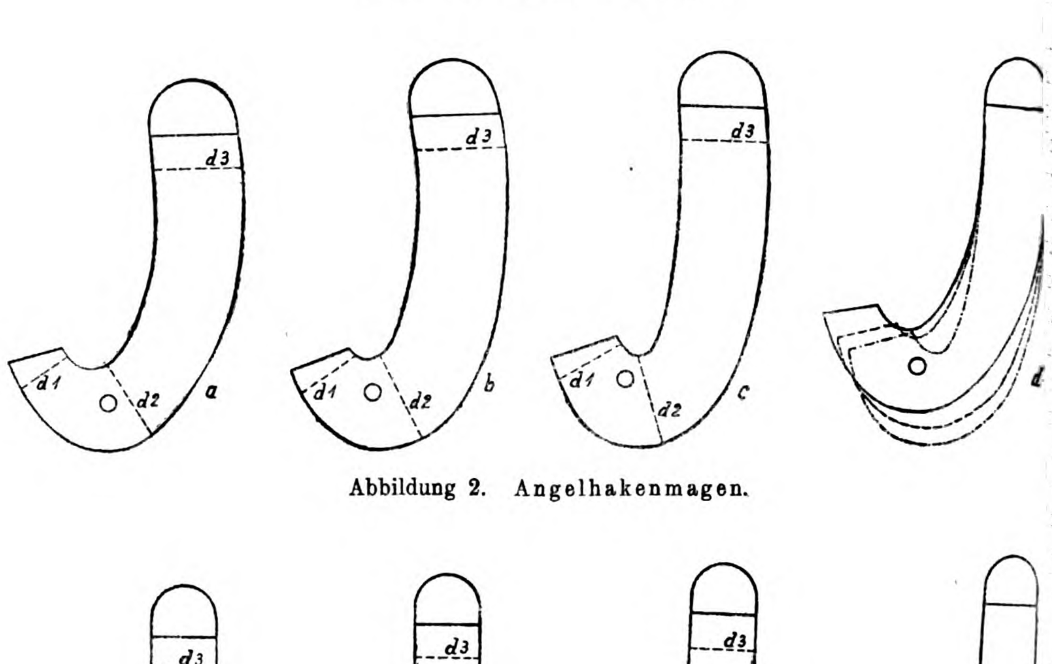



Abbildung 2. Angelhakenmagen.

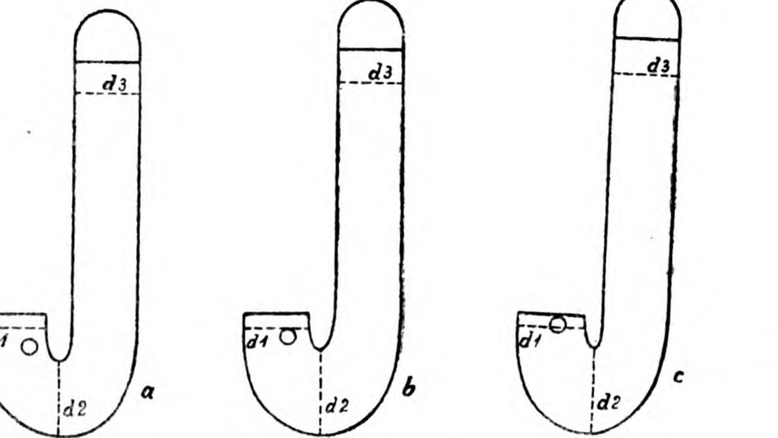



Abbildung 3. Langmagen.

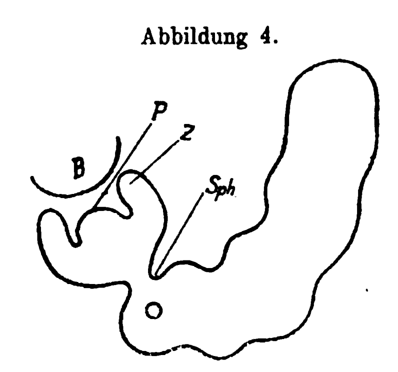
Die Veränderungen des normalen Magens unter dem Einfluss der Mehrbelastung durch Sekret bei der Superazidität.



nach und schliesslich tritt die ehedem hoch gelegene grosse Kurvatur desselben relativ noch tiefer als die der beiden anderen, weil diese schon von vornherein tiefer lagen und deren allzutiefen Senkung durch die anderen Bauchorgane, besonders das Darmkissen, ein Hindernis gesetzt ist.

Zu diesen leicht übersichtlichen Dehnungen des Magens kommen bei der Superazidität noch die weitgreifenden Veränderungen, die durch Hypertonie und Spasmus des Pylorus entstehen. Ich bin auf diese Zustände in meiner Röntgendiagnostik der Magen- und Darmkrankheiten ausführlich eingegangen und möchte mich darum hier kürzer fassen. Die Ursache der diesbezüglichen Veränderungen am Magen ist die Erschwerung (Hypertonie) oder zeitweise Verhinderung (Pylorospasmus) des Speisendurchtritts unter Weiterbestehen oder Steigerung der Peristaltik. Hypertonie und Spasmus des Pylorus sind bei der Superazidität nicht annähernd so stark wie beim Ulcus pylori oder duodeni, die Sekundärerscheinungen auch deshalb nicht so weitgehend wie sie beim Ulkus angetroffen werden, können aber doch im Laufe der Jahre einen überraschend hohen Grad erreichen, so dass die Annahme eines Ulkus nahegelegt wird. Wir werden die im Röntgenbild sichtbar werdenden Veränderungen am ehesten verstehen, wenn wir uns den Magen vergegenwärtigen, wie wir ihn am Schirm während eines Pylorospasmus mittleren Grades beobachten: der fest kontrahierte Pylorus als verbreiterter schattenfreier Spalt, der Bulbus duodeni matt gefüllt, der Sphincter antri fast durchschneidend, das Antrum mit 2 zungenförmigen Ausläufern den Pylorus überragend, weiter oralwärts vom Sphincter antri der Magen in lebhafter peristaltischer Bewegung und meist segmentiert. Die Folgen dieser motorischen Ueberfunktion: Propulsion des Pylorus, Verbreiterung der Pars pylorica und Ausladung nach rechts, Hypertrophie der Magenwand, speziell der Muskulatur in allen Schichten und Lagen und schliesslich Querdehnung des ganzen Magens. Röntgenologisch kommt die Propulsion als Rechtsverlagerung und Anstieg des Pylorus, die Magenwandhypertrophie in einer Faltenbildung der grossen Kurvatur zum Ausdruck. Das Magenbild erfährt demnach durch den Pylorospasmus die Veränderung, wie sie Abb. 4 ursprünglich an einem Stierhornmagen wiedergibt und die sich leicht in ihrem Wesen auf die beiden anderen Normaltypen übertragen lässt.

Abbildung 4.




Hyperperistaltik bei Hypertonie bzw. Spasmus des Pylorus.

Fassen wir das über die Formveränderung Gesagte kurz zusammen, so sehen wir, dass die einfache Superazidität zu einer Längsdehnung des Magens mit Tiefertreten der grossen Kurvatur führt und der komplizierende Pylorospasmus eine Querdehnung und Rechtsverlagerung mit Aufstieg des Pylorus hinzufügt.

Jede der angeführten Formänderungen hat eine Abänderung des Tonus im Gefolge. Wir wollen hier Tonus der Umfassungskraft des

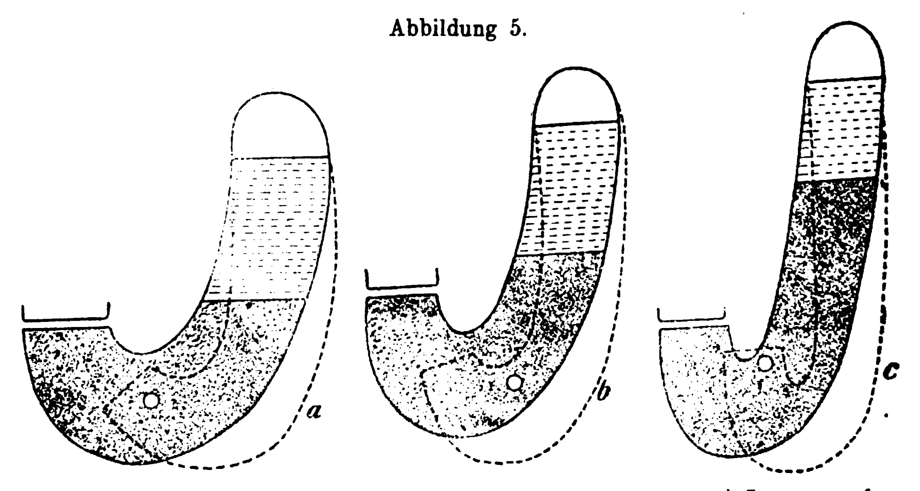


Magens der Peristole, wie es auch gewöhnlich geschieht, gleich setzen, trotzdem, wie gleichfalls in meiner Röntgendiagnostik auseinandergesetzt ist, gewisse Unterschiede zwischen diesen beiden Begriffen bestehen, die aber als hier belanglos unberücksichtigt bleiben können. Die vollzogene Längsdehnung hat ohne weiteres eine Dehnung und Tonusverminderung der Längsfasern zur Folge und die quere Auseinanderdrängung des Lumens durch den vermehrten Inhalt eine Dehnung und Hypotonie der Ringmuskulatur. Komplizierter sind die Querdehnungen infolge des Pylorospasmus, weil sie von einer Hypertrophie der Wandmuskulatur begleitet sind; letzten Endes kommen auch sie im Sinne eines Nachlasses der Peristole zur Geltung. Auf diese Verhältnisse wird später noch genauer beim Ulkus eingegangen werden.

Röntgenologisch erkennt man den Tonusnachlass bei den einfach längs- und quergedehnten Magen an der beschleunigten Entfaltung, der Auffüllung beim Breiverzehren von unten nach oben und dem Leerbleiben der oberen Magenabschnitte. Der Bissen macht nicht wie sonst unter der Magenblase halt und drängt allmählich die Wandungen auseinander, sondern gleitet rasch und ohne Aufenthalt unter der Magenblase in die Tiefe, mitunter so schnell, dass man den Eindruck hat, er fällt durch einen leeren Raum. Sehr auffallend und sofort etwas Pathologisches verratend wird diese Eigentümlichkeit, wenn man ein Individuum mit breitem Rippenwinkel und im guten Ernährungszustande untersucht, bei dem man eine besonders gut erhaltene Orthotonie voraussetzt mit besonders langsamer Entfaltung in der Form eines breiten Trichters.

Die definitiven Füllungsbilder nach Verzehren der üblichen Portion Kontrastbrei haben bei den einzelnen Typen in den oben gezeichneten Endphasen das folgende Aussehen:

Abbildung 5.




a) Bei der ursprünglichen Stierhornform. — b) Angelhakenform. — c) Langmagenform.
Das Füllungsbild des Magens bei einer langjährigen durch Pylorospasmus komplizierten Superazidität (sogen. Atonie bei Superazidität).

Die Rechtsverlagerung des längs- und quergedehnten Magens (cf. Abb. 5 a) waren wir früher geneigt, auf ein Ulcus ad pylorum zurückzuführen. Die Häufigkeit dieser Bilder in Fällen, in denen man

nach klinischer Erfahrung ein Ulkus ausschliessen kann, mahnt aber zu grösster Vorsicht in der Ulkusdiagnose. Röntgenologisch werden wir in solchen Fällen ein Ulkus oder eine Ulkusnarbe nur dann diagnostizieren dürfen, wenn noch weitere Anhaltspunkte dafür gefunden werden. Die röntgenologische Ulkusdiagnose wird durch diese Erfahrung wesentlich erschwert, einer ihrer bisher vielfach für sicher gehaltenen Stützen beraubt, aber der grosse Vorteil gewonnen, dass ein verbreiteter röntgenologischer Irrtum und manche Fehldiagnose vermieden werden.

Die Motilität wird durch die Superazidität meist ungünstig beeinflusst; in der Regel findet man eine ein klein wenig verlängerte Verweildauer von $3^1/_2$—4—5 Stunden; bei grösseren Verzögerungen liegt meist eine Komplikation vor, Gastritis, Gastrosukkorrhoe, Erosionierung der Schleimhaut, besonders schwere durch Häufung von Noxen unterhaltene Pylorospasmen oder ein besonders schlechtes Allgemeinbefinden. Nicht selten findet man auch bei der Superazidität das, was man nach Kreuzfuch's duodenale Motilität nennt, eine anfänglich rasche Herausbeförderung von Chymus unter lebhafter Peristaltik und dann ein langes Verbleiben eines kleinen Restes, so dass ich häufig notieren konnte, Verweildauer für 9/10 Brei etwa 2 Stunden, für das letzte Zehntel allein ebenso viel und noch mehr. Dass hier immer, wie Kreuzfuchs annimmt, ein tardiver Spasmus die Schuld trägt, möchte ich nicht annehmen; häufig dürfte die starke Belastung mit Sekret, die Abschwächung der Peristaltik und die Erschwerung der Erfassung des kleinen Restes infolge der Dehnungen des Magens die Schuld tragen. Eine durchaus normale und gute Motilität, bei der die Verweildauer 3 Stunden nicht überschreitet oder gar Hypermotilität ist, sobald Dehnungen eingesetzt haben, im Stadium der Schmerzen, in dem man die Patienten in der Regel zur ersten Röntgenuntersuchung bekommt, nicht häufig. Die Peristaltik ist wechselnd, meist konform einer gleichzeitig bestehenden Vagotonie, lebhaft, schnell und mitteltief, während der Spasmen etwas vertieft, vielfach ist der Magen segmentiert, die einzelnen Segmente aber in der Regel nur durch flache Einschnitte markiert, bei leichter Durchbrechbarkeit des Pylorus gleichzeitig beschleunigt, bei Erschwerung der Oeffnung verlangsamt; bei gedehntem Magen werden die Wellen länger und flacher, Zeiten peristaltischer Tätigkeit wechseln mit Ruhepausen ab, in denen eine motorische Tätigkeit überhaupt kaum erkennbar ist.

Der Röntgenbefund in Spätfällen von Superazidität ist demnach ein etwas rechtsverlagerter längs- und quergedehnter Magen mit grosser Intermediärschicht, verbreiterter Magenblase, Faltenbildung an der grossen Kurvatur, langwelliger Peristaltik und einer geringen Motilitätsstörung, während in Frühfällen die Veränderungen so gering sein können, dass man kaum von einer Anomalie sprechen kann.

Wir treten nunmehr der Frage näher, ob die Kenntnis der Genese des Bildes und die Durchführung seiner immerhin etwas mühsamen Analyse und differentialdiagnostischen Betrachtung ausreichenden praktischen, speziell therapeutischen Wert hat. Wir werden hierüber am schnellsten orientiert werden durch Betrachtung der Verhältnisse, wie sie bei der wichtigsten Komplikation der Superazidität, der sogenannten Atonie vorliegen.



Bisher war es üblich, die im Verlauf einer Superazidität auftretende Atonie genau wie jede andere Atonie zu behandeln mit Strychnin, Entlastung des Magens von unnötigem Ballast, Faradisation der Magenmuskulatur, event. Magenwaschungen, allgemeine roborierende Massnahmen usw. Ich habe anfangs das gleiche Verfahren eingehalten, teilweise Erfolge erzielt, teilweise direkte Verschlechterungen gesehen. Eine Vergegenwärtigung der Genese des röntgenologischen Magenbildes (Abb. 5a bis c), der lebendigen Kräfte, die an seinem Zustandekommen beteiligt waren und die wir in seiner röntgenologischen Erscheinung noch wahrnehmen können, wird die Ursache der Misserfolge erkennen lassen. Als Wesentlichstes erblicken wir an ihm in unverkennbarer Deutlichkeit nebeneinander die unmittelbaren Aeusserungen, die sich entwickelnden und die stabilisierten Folgeerscheinungen des Pylorospasmus, der auch noch in dem in Abb. 5a—b wiedergegebenen Zustand unvermindert fortbestehen kann.

Alles, was den Spasmus verstärkt, und hierzu gehört Strychnin, Faradisation, Gymnastik, teilweise auch eine Reihe der üblichen stimulierenden hydrotherapeutischen Prozeduren, muss seine Folgeerscheinungen die Retention, die Vergrösserung und dann schliesslich die Atonie verschlimmern, also das Gegenteil von dem erreichen, was beabsichtigt war.

Die Erkennung dieser Zusammenhänge musste das Problem der Atoniebehandlung bei Superazidität wesentlich anders gestalten, in seinen Hauptpunkten sogar ins Gegenteil umkehren. Nicht die Erschlaffung der Magenwände, die erst eine Sekundärerscheinung ist, durften im Vordergrund stehen, sondern das Primäre, der Pylorospasmus musste auch therapeutisch zuerst in Angriff genommen werden. Seit mehreren Jahren verfahre ich dementsprechend und habe wesentlich günstigere Resultate aufzuweisen.

Im Vordergrunde der Behandlung steht Atropin, das in der Regel in der Form des Extract. Belladonnae kombiniert mit Natrium bicarb. in der ziemlich hohen Dosis von 0,025 dreimal täglich etwa eine Woche lang gegeben wurde. Ergänzt wurde die Behandlung durch eine möglichst reizlose, fettreiche aber gemischte Kost und eine Reihe kalmierender Prozeduren, wie heisse Umschläge, warme Bäder, Galvanisation, Blaulichtbestrahlungen, Massnahmen, die sämtlich nach den weiterhin entwickelten Grundsätzen für die Herstellung und Einhaltung des funktionellen Gleichgewichtes sorgsam abgestuft wurden; bei vorgeschrittenen Fällen wurde Liegekur, möglichst in der Klinik angeraten, die leichten ambulant behandelt. Einschalten möchte ich, dass ich auch von der durch Paul Cohnheim besonders urgierten Oelbehandlung gute Erfolge sah, meist aber eine einmalige Verabreichung von 20—30 g in 24 Stunden ausreichend fand.

### Die im Röntgenbilde erkennbare therapeutische Beeinflussung.

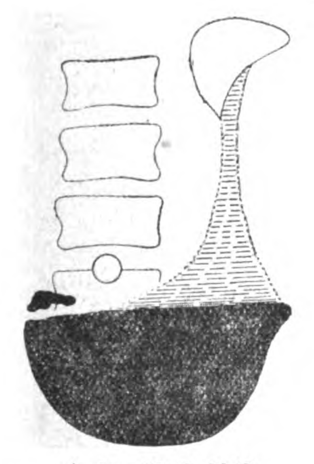
Ehe ich auf weitere Einzelheiten in der Behandlung der Atonie und der unkomplizierten Superazidität näher eingehe, möchte ich die Veränderungen im Röntgenbilde angeben, wie sie im Verlaufe der Behandlung bemerkbar werden, und auf die sich im wesentlichen das Urteil über den



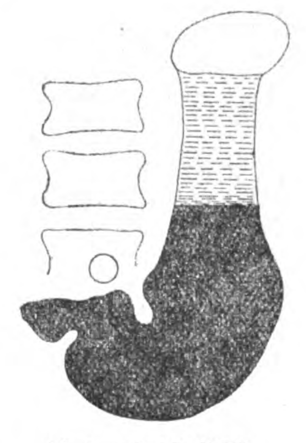
Erfolg stützt. Die Form des Magens wird insofern verbessert, als Dehnungen sowohl in die Länge, als in die Breite nachlassen können. Man erkennt dies schon ohne minutiöse Ausmessung an einer deutlicheren Distinktion der beiden Schenkel; für die zu erzielenden Korrekturen darf man aber nicht Riesenmasse erwarten. Im Grossen Ganzen vollziehen sich die Verbesserungen im Sinne einer Annäherung der in Abb. 5a—c bezeichneten späten Phasen an eine frühere, aber durchaus nicht immer unter Einhaltung der reziproken Masse von Länge und Breite. Es kann vorkommen, dass nur eine Verkürzung bemerkbar wird und eine Verschmälerung ausbleibt und umgekehrt. Es kommt auch gar nicht so selten vor, dass trotz anhaltender subjektiver Heilung die krankhafte Form unverändert weiterbesteht. Es erscheint mir notwendig, für eine Veranschaulichung der sich vollziehenden Veränderungeen vom Schema abzuugehen und sich an die vor und nach der Behandlung angefertigten Röntgenogramme zu halten.

G. P., 50 Jahre alt, Obstipation seit 30 Jahren; seit fast 3 Jahren fast ununterbrochen Schmerzen und Brennen im Epigastrium, bei heftigen Beschwerden Aufsteigen von reiner Flüssigkeit aus dem Magen zum Munde. Vermehrung der Beschwerden durch Diätfehler. Bisherige Diagnose Nervosität. Die Ausheberung nach P.F. ergibt für freie Säure den Titer 60, für Gesamtazidität 92. Bezüglich der Röntgenuntersuchung finden sich weitere Daten in den folgenden Abschnitten über Peristaltik und Motilität. Hier kommt es nur darauf an, die erstaunliche Aenderung in der Form zu reproduzieren, wie sie sich aus einem Vergleich der Abb. 6a und b ergibt.

Abbildung 6.



a) Am 19. 7. 1917
bei 16 Stunden Verweildauer.



b) Am 3. 12. 1917
bei $4^1/_4$ Stunde Verweildauer.

Die Einzelheiten sind zunächst auf der Platte nachgemessen. Die Aufnahmen sind stets bei gleicher Zentrierung und dem gleichen Stand von Platte und Röhre gemacht.

Ein vollkommen ektatischer Magen von dem typischen Aussehen der benignen Pylorusstenose hat sich in einen nahezu normalen, nur etwas tief stehenden Hakenmagen umgewandelt. Diese ungewöhnlich weitgehende Besserung der Form ist erklärlich aus der sehr langen Dauer

(fast 3 Jahre) der unbeeinflusst gebliebenen starken Beschwerden. Die Magenhöhe ging von 26,6 auf 24,1 cm, also $2^1/_2$ cm zurück, dagegen ist die Rechtsdistanz die gleiche geblieben, der Tonus ganz bedeutend besser und der Magen deutlich schmaler geworden. So weitgehende Rückbildungen gehören allerdings zu den Seltenheiten und dürften bei chronischen Fällen kaum noch überboten werden können. Ich führe sie an, um zu zeigen, wie hochgradige Besserungen überhaupt möglich sind und weil sich geringere Veränderungen gleichfalls im wesentlichen in dem hier veranschaulichten Sinne vollziehen.

Am erfreulichsten waren die Besserungen bezüglich der Motilität. Motilitätsstörungen sind eine häufige, aber nicht regelmässige Begleiterscheinung der Superazidität. Es begegnet einem ab und zu, dass bei schwer leidendem Zustand bei Tiefstand der grossen Kurvatur, bei leicht zu erhaltendem Plätschern auch des nüchternen Magens die Motilität normal, mitunter sogar in Hyperfunktion angetroffen wird. Andererseits kann sie schon dann, wenn man der Form und dem Tonus noch nichts Pathologisches anmerkt, eine deutliche Verschlechterung zeigen, als erstes Anzeichen einer sich entwickelnden sekundären Atonie. Die Regel ist, dass die Verweildauer etwas verlängert ist, bei den leichteren Zuständen ganz wenig um $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden, bei den ernsteren auf 4—5 Stunden, selten darüber hinaus, doch bin ich ausnahmsweise Verweilzeiten bis zu 16 Stunden begegnet, ohne dass irgend ein Symptom für Ulkus vorhanden war.

Die weit überwiegende Mehrheit, es sind schätzungsweise mehr als 80 pCt., gelangten zu einer Abkürzung des Aufenthalts des Röntgenbreies im Magen, die teilweise sehr beträchtlich war und nicht zu selten in einem Zuge zur Norm zurückführte. Ich fand einmal im Beginn 7 und schon nach 10 Tagen $2^1/_2$ Stunden. In diesem Falle untersuchte ich schon nach so kurzer Zeit, weil die Patienten auf Zulagen im Diätzettel drängte, mit der Motivierung, sie habe das bestimmte Empfinden, ihr Magen sei schon „gesund" geworden. Ich möchte nach dem Verlauf annehmen, dass in der Tat hier in ganz wenigen Tagen — mir scheinen 2—3 Tage das wahrscheinlichste — die Rückkehr zur Norm erreicht war. In dem Fall der Abb. 6 war die anfängliche Verweildauer 16 Stunden, nach 4 Wochen betrug sie noch 8, nach 6 Wochen $4^1/_2$, und nach $4^1/_2$ Monaten $4^1/_4$ Stunden. Die Mehrzahl der Fälle, die mit etwa $3^1/_2$—5 Stunden zur Behandlung kommt, ist nach 4—6 Wochen bei einer Verkürzung um $^1/_2$—$1^1/_2$ Stunden angelangt. Im Durchschnitt sieht man Besserungen von $3^1/_2$ und 4 auf 3, von 5 auf $3^1/_2$—4, zuweilen aber auch auf $2^1/_2$ Stunden. Wie weit daran der Pylorospasmus, wie weit Tonus- und Formveränderung, wie weit die Hebung des Allgemeinbefindens beteiligt sind, lässt sich zur Zeit im Einzelfalle nur schätzungsweise sagen, weil die Aktionen der einzelnen, die Motilität bestimmenden Elemente, Tonus, Spasmus, Form, Psyche, Peristaltik, Sekretion zu sehr ineinandergehen. Wir müssen uns in diesem Punkte vorläufig mit der Konstatierung des Resultates begnügen. Für praktisch-therapeutische Zwecke genügt das auch im allgemeinen.

Die starken Erfolge, ein Zurückgehen von 7—10 auf 3 Stunden, von 16 auf 4 Stunden, sind überwiegend in klinischer Behandlung erzielt; bei ambulanten Fällen sind die Erfolge im Durchschnitt bescheidenere.

Nach meinen seit Jahren mit Aufmerksamkeit verfolgten Beobachtungen werden die grossen und schnellen Erfolge durch 2 Momente erzielt, einmal durch Beseitigung des Pylorospasmus und zweitens durch Besserung des Tonus, der bei den von Schmerzen und psychischer Depression geplagten Individuen häufig stark daniederliegt, sich aber nach erreichter Schmerzfreiheit und durch Belebung der Psyche schnell erholen kann. An den langsam schrittweise erzielten Besserungen, wie man sie in der Mehrzahl beobachtet, sind die andern Faktoren, Form, Peristaltik, Sekretion stärker beteiligt.

Bezüglich der Peristaltik müssen wir auch berücksichtigen, dass die Empfindlichkeit des peristaltischen Impulses eine ausserordentlich grosse ist und dass schon die leichtesten Reize, wie sie jede Röntgenuntersuchung bringen kann, wie die Furcht vor einem ungünstigen Ergebnis Anstrengung beim Stehen, Berührung mit dem kalten Leuchtschirm zu weitgehenden Ausschlägen im Ablauf der Wellen führen kann. Es ist ferner zu berücksichtigen, dass bei der Superazidität im Zustand der Schmerzen in der Regel eine allgemeine, wenn auch nicht hochgradige Exzitationsneurose des Magens besteht, bei der auch die Reflexerregbarkeit des peristaltischen Impulses gesteigert ist. Auf Bewertung kleiner Unterschiede der Peristaltik, wie sie bei der Form etwa einem Höhenunterschied des Magens von wenigen Millimetern oder bei der Motilität einer geringfügigen Besserung von $^1/_2$ Stunde entsprechen würden, muss deshalb von vornherein verzichtet werden. Die Peristaltik bei der Superazidität ähnelt, solange kein Pylorospasmus besteht, am meisten der bei einem durch Neurasthenie exzitierten Magen; vielfach kann man von einer pathologischen Veränderung überhaupt nicht sprechen. Bei einer Reihe von Fällen findet man die Wellen etwas frequenter, etwas schneller, etwas tiefer, etwas höher einsetzend. Erst wenn ein Pylorospasmus komplizierend hinzutritt, verändert sich das Bild. Nur bleibt dann noch zu beachten, ob ein lang anhaltender Pylorusschluss, also ein Pylorospasmus, die Peristaltik zu erhöhter Tätigkeit anreizt, ähnlich wie ein Ulkus am Pylorus oder im Duodenum, oder ob dieser Spasmus ein integrierender Bestandteil der erhöhten peristaltischen Energie, eine Teilerscheinung einer Vagusreizung und nur der gleichgeartete Abschluss einer Hyperperistaltik ist.

Die Besserung der Peristaltik geht in der Regel konform der der Motilität. Meist kann man sehen, dass, wenn es gelingt, die Motilität zu bessern, auch die Peristaltik ruhiger und gleichmässig geworden ist, dass also die spastischen Beimischungen in der Erscheinungsform, die Kontrakturen an der kleinen Kurvatur, die dem Bilde das Aussehen der Segmentation gaben, geschwunden sind. Wenn dagegen die Motilität schlecht geblieben ist, kann, je nachdem der Pylorospasmus oder die atonischen Charaktere überwiegen, die peristaltische Aktion gesteigert oder geschwächt sein.



Die Aktion des Pylorus selbst hängt innig mit der Peristaltik zusammen. Seine Kontraktion ist die letzte Phase, der mit erhöhter Kraft und Ausdauer erfolgende Abschluss einer von oben her am Magen herunterziehenden zirkulären Einschnürung. Seine Funktion ist den gleichen Einflüssen unterworfen wie die Peristaltik. Hierzu kommen aber noch die ihn speziell treffenden Reize, von denen der anscheinend vom Duodenum ausgehende sogenannte Säurereflex wohl der bedeutungsvollste ist. Auch für eine objektive genaue Ausmessung der Pylorustätigkeit sind darum die Grundlagen noch nicht ausreichend. Es erscheint auf den ersten Blick leicht, Dauer und Stärke der Kontraktur zahlenmässig festzulegen und damit Vergleichswerte für die Beurteilung des Grades eines Pylorospasmus, sein Anwachsen oder Fallen zu schaffen, jedoch ergeben sich in Wirklichkeit grosse Schwierigkeiten. So ist ein hierfür unerlässliches Symptom, die Grösse des schattenfreien Spaltes zwischen Bulbus duodeni und Magenfüllung, nicht allein von der Stärke des Spasmus abhängig, sondern kann noch durch ganz andere Momente mit bestimmt werden, z. B. durch Anwesenheit von kontrastmittelfreiem Chymus oder durch Absinken des Röntgenbreies infolge einer momentanen peristaltischen Schwäche. Man hat es wohl schon aus diesem Grunde bisher nicht unternommen, Zahlenwerte für pylorospastische Zustände anzugeben. Nun könnte man weiter fordern, sich ausschliesslich an die Dauer der Verschlusszeiten des Pylorus bei denjenigen Kontraktionen zu halten, die als Abschluss einer peristaltischen Welle sichtbar sind. Nach meinen Beobachtungen sind diese aber auch nicht ohne weiteres zu verwerten; denn wäre dies der Fall, dann müsste eine Verlängerung der Verweildauer von 3 auf 6 Stunden allein dadurch bedingt sein, dass die Verschlusszeiten des Pylorus in letzterem Falle doppelt so gross sind, als im ersten. Ohne bestimmte Zahlen hierfür bieten zu können, glaube ich, meinen Beobachtungen und einer kleinen hierfür angelegten Zahlenreihe entnehmen zu können, dass dies nicht der Fall ist. Die Verschlusszeiten betrugen weniger als das Doppelte. Ich schliesse hieraus, dass ausser dem sichtbaren mechanischen Verschluss des Pylorus noch andere Momente mitwirken, die die Entleerung verzögern, wobei in erster Linie an eine Hypertonie der Längsmuskulatur im ganzen Canalis egestorius zu denken wäre, die die Wellenbildung der Ringmuskulatur erschwert, sie flacher bleiben lässt, so dass weniger Brei für den Transport durch den Pylorus erfasst wird.

Wir müssen uns aus all diesen Gründen ähnlich wie bei der Peristaltik, ehe die Vorgänge beim Pylorospasmus nicht genauer analysiert sind, mit mehr allgemein gehaltenen Urteilen begnügen und solche können wir nach Schirmbeobachtungen sehr wohl und mit einer gewissen Bestimmtheit abgeben. Wir sehen, ob die Antrum- und mit ihr die Pyluruskontraktur tetanischen Charakter trägt, ob sie tief, langsam, schwerfällig oder leicht, flach und schnell ist, ob die peristaltische Kompression des Antrums gleichmässig konzentrisch vor sich geht oder ob die Wellen über den fest kontrahierten Pylorus hinwegschlagen (s. die Abb. 4, darstellend die Propulsion des Pylorus), ob der Kontraktionsring breit ist und lange kontrahiert bleibt, und sind nach Kenntnis aller dieser Phä-



nomene darüber orientiert, ob spastische Vorgänge vorliegen, ob diese leicht, mittelschwer oder schwere sind, und können dann aussagen, in welchem Sinn diese sich unter dem Einfluss der Behandlung geändert haben.

Bezüglich der Aenderung der Azidität durch die Behandlung hätte ich Neues den bisherigen Erfahrungen nicht hinzuzufügen. Bisweilen bleibt auch nach Beseitigung sämtlicher Beschwerden eine hohe Azidität bestehen. Bisweilen sinken die Werte stark ab. Ich habe wiederholt einen Abfall von 70 auf 50, von 80, sogar 90 auf 40 innerhalb weniger Wochen, wie dies auch von anderer Seite berichtet wird, gesehen.

Auch bezüglich der Saftmenge hätte ich Bemerkenswertes nicht mitzuteilen.

Wir sehen also als Resultat einer mit Erfolg durchgeführten Behandlung, soweit uns die Röntgen- und die anderen klinischen Untersuchungsmethoden objektive Veränderungen wahrnehmen lassen, vor allem eine Ruhigstellung der Ueberfunktionen, der Hypertonien und verschiedenartigen Spasmen, der Hyperperistaltik und Hypersekretion. An die Beseitigung oder Besserung dieser primären, funktionell-pathologischen Anomalien schliesst sich ein Nachlass der sekundären Erscheinungen, der Form-, Lage- und Grösseanomalien, während die Behebung der Motilitätsstörung zum Teil unmittelbar nach Beseitigung der primären, zum Teil erst nach Besserung der sekundären Erscheinung quasi als Krönung des ganzen Werkes und meist auch als Masstab der objektiven Gesamtbesserung resultiert.

Wenn ich die Anwendung des Atropins oder der Belladonna zur Beseitigung des Pylorospasmus und sonstiger Reizerscheinungen des Vagus stärker betone, so geschieht dies, weil sie mir als das wirkungsvollste Mittel erscheint, und weil es dasjenige ist, das ich selbst als anfängliches stets anwende. Ich gebe aber zu, dass man häufig eine Ruhigstellung auch mit den anderen sonst angeratenen Mitteln mit Einschränkungen der Diät, Oel, Umschlägen, körperlicher Ruhe, Brunnentrinken und anderen mehr erreichen kann.

Es könnte ferner der Einwand erhoben werden, dass die Belladonna nicht den Spasmus unmittelbar trifft, sondern erst auf dem Umweg über eine Verminderung der Sekretion. Dies ist aber sicherlich nur zum kleinen Teil der Fall; die Besserung der Spasmen und der Motilität, die als Folge einer Verminderung der Sekretion zu verzeichnen ist, kann nur eine geringe sein, der Hauptanteil muss durch unmittelbare Einwirkung des Atropins auf die Vagusexzitation oder durch andere kalmierende Massnahmen erzielt werden. Es ist ferner auch nicht ausgeschlossen, dass die Belladonna auf die sensiblen Nervenendigungen in der Schleimhaut wirkt und dadurch Anreize auf den Pylorus vermindert werden. Aber auch diese Einwirkungsweise dürfte bezüglich ihrer Grösse erheblich zurückstehen.

Während die Mehrzahl der mit der Diagnose Superazidität in Behandlung genommenen Fälle bei einer dem Befund sorgsam angepassten Therapie einen günstigen Verlauf nahm, schloss ein kleiner Bruchteil, wie bereits angegeben, mit einem Misserfolg ab. Es ist notwendig, um einen vollständigen Ueberblick auf das auf diesem Gebiete zu leisten





Mögliche zu geben, auf diese Fälle, die zum Teil auch klinisch in Beobachtung waren, näher einzugehen.

Der Verdacht auf einen zu erwartenden objektiven Misserfolg war schon dann geweckt, wenn die Beschwerden nur sehr zögernd nachliessen oder nach kurzer Besserung bei den geringsten Anforderungen an den Magen oder den Körper rezidivierten. Objektiv konnte meist eine Verlängerung der Verweilzeit, eine weitere Dehnung der Wand und eine Abflachung der Peristaltik festgestellt werden, während an dem Pylorus handgreifliche Veränderungen in der Regel nicht festgestellt werden konnten. Die misslungenen Fälle wurden zunächst einer neuen röntgenologischen Untersuchung mit besonders pointierter Fragestellung unterworfen; mehrfach wurden hierbei Anhaltspunkte für Adhäsionen, mehrfach für ein Ulkus gefunden. Wenn ausserdem auch subjektiv keine Besserung erreicht und der Verdacht auf anatomische Veränderungen bestimmter war, wurde die Operation angeraten und an sämtlichen operierten Fällen dieser Art wurde ein über die anatomischen Folgeerscheinungen der Superazidität hinausgehender Befund erhoben und zwar fast ausnahmslos Adhäsionen oder kallöse, infolge ihrer mechanisch ungünstigen Lage mit Kontrastbrei nicht füllbare, und dadurch der Beobachtung entzogene Ulzera oder Ulkusnarben festgestellt. Die Operation wurde dagegen unterlassen, wenn die Beschwerden und der ungünstige Befund, besonders die Motilitätsstörungen auf idiopathische bzw. hysterische Spasmen, auf irreparabel gewordene Atonie der Magenwand zurückgeführt oder aus sonstigen Gründen von einem Eingriff keine Besserung erwartet wurde. Nach Richtigstellung der Diagnose durch die erweiterte Untersuchung und fortgeführte Beobachtung konnte noch in einem ansehnlichen Prozentsatz eine kleine Besserung erzielt werden. Bei einem kleinen Rest musste die Diagnose offen gelassen und die Behandlung symptomatisch geführt werden.

## Die Herstellung des funktionellen Gleichgewichtes.

Mit den bisherigen Ausführungen lag mir daran, darzutun, dass das scheinbar so einfache Krankheitsbild der Superazidität bei genauer Betrachtung unter Röntgenlicht und klinischer Verwertung des Gesehenen und auf der Platte Festgehaltenen eine nicht geahnte Mannigfaltigkeit der Erscheinungen und Symptomenkomplexe aufweist. Die natürliche Folge dieser so betriebenen diagnostischen Analyse war das Bestreben, auch die Therapie entsprechend den neu gewonnenen Gesichtspunkten genauer abzustufen und exakter auf die Lage des Einzelfalles einzustellen. Die bei diesen Intentionen unerlässliche und sich in praxi von selbst mit natürlicher Notwendigkeit ergebende kritische Bewertung der einzelnen Komponenten der analysierten Diagnose führt dazu, dasjenige Symptom zu suchen, das zur Zeit der Einleitung der Therapie der Hauptschädling ist und dessen Beseitigung eine conditio sine qua non für eine Heilung darstellt. Hierzu waren wir bisher nicht imstande. Wir konnten z. B. nicht, um auf die bei der Superazidität wichtigste Komplikation auch in diesem Zusammenhang zurückzukommen, wirkliche Atonie von spastischer Ektasie unterscheiden.



Die grosse Verschiedenheit im Krankheitsbilde der Superazidität erstreckt sich aber nicht nur auf die einzelnen Fälle untereinander, sondern sie besteht auch für die verschiedenen Stadien desselben Falles, und auch die einzelnen, sich folgenden Phasen eines Krankheitsbildes sind wir in der Lage differentiell zu diagnostizieren und das Optimum der Therapie jeder einzelnen Phase zu adaptieren, dem Wechsel des Befundes im Verlauf also auch einen adäquaten Wechsel in der Therapie folgen zu lassen.

Wenn wir z. B. bei einem uns zugehenden Patienten nach abgeschlossener Untersuchung konstatiert haben: Uebersäure, die Züge der Stierhornform, aber beginnende Ektasie, ferner Hyperperistaltik, mittlere Motilitätsstörung, tetanische Antrum- und Pylorusaktion, so werden wir die Behandlung einleiten mit blander Diät in breiig-flüssiger Konsistenz, Belladonna event. noch Alkalien und einem Adstringens, körperlicher Schonung, heissen Umschlägen, und können diese Therapie etwa eine Woche unverändert fortführen; nach einer Woche hat sich in der Regel das Krankheitsbild völlig geändert. Die Schmerzen sind beseitigt, der Appetit gehoben, der grösste Teil der begleitenden Beschwerden ebenfalls gemindert oder ganz geschwunden. Dem veränderten subjektiven Zustand entspricht auch ein veränderter Befund. Spasmen, Motilität, Azidität bewegen sich in der Richtung zur Norm. Der Gesamtkomplex ist ein anderer geworden.

In Frühfällen, in denen auch die Ektasie — im Sinne einer Querdehnung des Magens infolge eines Pylorushindernisses gemeint — auch nur eben angedeutet ist, kann schon in diesem Zeitpunkt ein einer Heilung nahekommender Zustand erreicht sein. Bei vorgeschrittenen Fällen mit Komplikationen und sekundären, anatomisch gewordenen Störungen ist der wichtigste Fortschritt damit gegeben, dass der Hauptschädling, der Spasmus, der jeder Besserung im Wege steht, beseitigt oder erheblich gebessert ist; es kann jetzt Hypersekretion, Hyperazidität, Ektasie oder eine Ptose sein, die sich vorschiebt und die nächste dringende Hilfe verlangt. Wir werden dann Belladonna unbedingt fortlassen müssen, weil unter ihrem Einfluss nunmehr eine schon bestehende Dehnung sich verschlimmern würde. Ebenso könnten heisse Umschläge in diesem Stadium ungünstig wirken. Zu viel Flüssigkeiten würden die Dehnung vermehren, die Peristaltik schwächen, zu weichliche Kost gleichfalls die Peristaltik erschlaffen lassen und ebenso den Tonus, und darum dem Hauptziel einer Besserung, der Motilität, entgegenwirken. Auch die Breikost, die anfangs zur Schonung des Pylorus unbedingt erforderlich war, kann späterhin in dem gleichen Sinne ungünstig wirken. Hypersekretion verlangt Adstringentien, Hyperazidität Alkalien, Ektasie (Querdehnung) und Ptose (Längsdehnung) die Faradisation und ausserdem konsistente, mechanisch die Peristaltik und den Tonus etwas belebende Kost. Kurzum die genaue Analyse des Befundes und kritische Bewertung des einzelnen Symptoms innerhalb der Gesamtlage des Falles lassen eine bisher nicht geahnte Reichhaltigkeit und Präzision der therapeutischen Massnahmen zu, die ungleich schneller und ungleich sicherer als bisher zum Ziel führen.

Eine gesicherte Klarstellung der neuen, veränderten Situation kann nur eine neue Untersuchung bringen. Bei jedem der Inspektion zugänglichen Organ, beim Kehlkopf, der Nase, dem Ohr oder Auge, bei jedem für die Palpation erreichbaren, der Leber, Milz oder den Genitalien, wäre es selbstverständlich, dieselbe vorzunehmen, ebenso beim Blut und bei den Nieren. Am Magen steht dieser Fordorung die Umständlichkeit und die starke Belästigung für den Patienten hindernd im Wege. Ueberwiegend muss der Untersucher, gestützt auf eine Reihe ausgewählter Untersuchungen, mit ausreichender Erfahrung ausgerüstet sein, den durchschnittlichen Ablauf der Syndrome kennen und unter Vergegenwärtigung der bisherigen Befunde aus den subjektiven Angaben der Patienten und den leicht erhältlichen Befunden der Palpation, Perkussion, Auskultation und Inspektion sich eine zutreffende Vorstellung von den Geschehnissen machen können, um die erforderliche Gegenmassregel wiederum für eine gewisse Spanne Zeit bestimmen zu können, bis nach Ablauf dieser eine neue Konstellation der Syndrome auch neue Massnahmen erfordert. Bei Stockungen im Verlauf, wenn Unklarheiten vorliegen oder ein therapeutischer Missgriff besondere Gefahren bringen könnte, werden wir auch die eingreifenderen Untersuchungen, das eine Mal eine Entnahme des Mageninhaltes, das andere Mal eine meist abgekürzte, nur auf einen besonderen Punkt gerichtete Röntgenuntersuchung, einschalten müssen. Unter Einhaltung dieser Erwägungen wird die Bekämpfung subjektiver und objektiver pathologischer Symptome fortgesetzt, bis Heilung erzielt ist.

Die Heilung kann eine vollständige, wirkliche sein, wie sie in Frühfällen leicht erreicht wird, oder eine relative, d. h. ein Zustand, in dem der Patient unter Beobachtung einer Reihe von Vorsichtsmaassregeln beschwerdefrei ist und die Besserung der Symptome eine gewisse Konstanz erreicht hat, ohne aber bis zur Norm gelangt zu sein.

Bedeutet nun diese Art des Vorgehens gegenüber den bisherigen Gepflogenheiten etwas Neues? Bei flüchtiger Beobachtung könnte man bei der geschilderten Methode der therapeutischen Inangriffnahme einer Magenerkrankung eine gewisse Aehnlichkeit finden mit dem, was man gewöhnlich eine individualisierende Therapie nennt. Jedoch wird man schnell erkennen, dass Individualisieren doch in Wirklichkeit etwas ganz anderes bedeutet. Dieses will besagen, dass wir nach bisher erprobten Grundsätzen behandeln sollen, dabei aber alle Eigenarten des Falles mit berücksichtigen. Es sollten die Konstitution, die psychische Verfassung, die bisherigen Gewohnheiten, spezielle Geschmacksrichtung, besondere Empfindlichkeit gegen Pharmaka, gegen Temperatureinflüsse, nebenher bestehende pathologische Zustände anderer Organe in den Heilplan von vornherein oder im weiteren Verlauf eingestellt werden. Was ich aber bisher auseinandergesetzt und als unerlässliches Erfordernis für die Therapie aufstelle, ist die Notwendigkeit, die Krankheit, hier die Superazidität, nicht als einen Kollektivbegriff zu nehmen, der nur verschiedene Stadien, verschiedene Grade und einige wenige Komplikationen hat, sondern den Gesamtzustand des Magens vollständig mit allen uns zu Gebote stehenden Mitteln zu analysieren. Die Notwendigkeit einer Individualisierung bleibt nebenbei bestehen.

Wir müssen uns nun die Frage vorlegen, ob das angeratene Vorgehen, das auf den ersten Blick sehr umständlich erscheint, für den mit ihm Vertrauten aber sich schnell vereinfacht, neue Möglichkeiten und Vorteile bietet. Wenn wir wieder von einem mittelschweren Zustand ausgehen: hohe Säurewerte, Hyperperistaltik, Pylorospasmus, 4—5 Stunden Verweildauer, etwas verdächtige, weite Rechtslage, eben erkennbare Quer- und Längsdehnung, ziemlich heftige Schmerzen am Tage 1—3 Stunden nach der Mahlzeit, Sodbrennen und mehrere andere subjektive Störungen, so bietet jede Anomalie für sich einen Angriffspunkt für die Therapie. Wir müssen nun so viel Erfahrung haben, um zu wissen, dass die Motilitätsstörung, die Rechtsverlagerung, die Längs- und Querdehnung sekundäre Erscheinungen, die mittelbaren oder unmittelbaren Folgen des Pylorospasmus sind, dass diese mit Beseitigung desselben sich ohne weiteres Zutun verlieren, soweit sie noch nicht stabilisiert sind. Wir müssen ferner beachten, dass der Pylorospasmus wieder zum Teil eine Begleiterscheinung der Neurasthenie ist, dass er für sich allein bestehen und eine Teilerscheinung der Hyperperistaltik sein kann. Der Magen in dem eben geschilderten Zustande arbeitet schwer, fast alle seine Funktionen sind geschädigt und in der Vollführung ihrer Arbeit gehemmt, die sekretorische, die Reihe der motorischen und die sensible; die resorptive kann hier ausser Betracht bleiben. Sie können auch sämtlich nicht in Ordnung kommen, solange der Pylorospasmus den Inhalt zurückhält, die Wände weiter dehnt, seinerseits neue Reize für die sekretorische, motorische und sensible Erregbarkeit schafft und so ein Circulus vitiosus besteht, der schliesslich zu den teilweise irreparablen Stadien der Krankheit führen muss, wie sie die Abb. 5a—c wiedergeben. Dieser Sturm der Erscheinungen legt sich sofort, wenn wir die Kraft des Pylorospasmus brachen. Wir konzentrieren deshalb zunächst das Vollgewicht unserer Therapie auf ihn: Abdämpfung der Säure durch Alkalien wird den Pylorusreflex herabsetzen, Belladonna den Spasmus unmittelbar treffen, Breikost die mechanische Reizung von seiten der Nahrung auf ein Minimum reduzieren, Mildheit der Diät chemische Reize fernhalten. Die unmittelbare Folge einer Lösung des Spasmus, sofern überhaupt noch keine Dauerschädigung eingetreten, ist, dass die Peristaltik ruhig wird, die Speisen ungehemmt den Pylorus passieren, die Stauung aufhört und die Entleerung rechtzeitig erfolgt, die Rechtslage sich verringert, die Dehnung sich zurückbildet, die Schmerzen schwinden. Mit einem Wort: die Funktionen sind zu einem Ausgleich gelangt, der physiologische Automatismus des wunderbaren Ineinanderspiels der Funktionen ist wiederhergestellt. Dieses kann schnell in wenigen Tagen erfolgen, sofern noch keine Dauerschädigung vorgelegen hat.

Gesetzt den zweiten Fall, die Krankheit hat schon etwas längere Zeit bestanden, dann ist nach Ablauf der ersten therapeutischen Periode, deren Dauer etwa 5—8 Tage betragen soll, wohl der Pylorospasmus beseitigt, aber Längs- und Querdehnung waren schon so weit gediehen, dass sie auch nach mehrtätiger Bekämpfung des Pylorospasmus kaum verändert sind. Die Folge ist, dass die Motilität gestört bleibt, weil die gedehnte Wandmuskulatur ihre Aufgabe nicht in der physiologisch-normalen



Zeit erfüllen kann. Nach $2^1/_2$—3 Stunden ist noch ein deutlicher Rest im Magen vorhanden. Unter diesen Umständen verändert sich unsere therapeutische Aufgabe dahin, neben der Offenhaltung des Pylorus und der Niederhaltung der Säurewerte alles anzuwenden, um die motorische Leistungsfähigkeit unmittelbar zu heben. Täten wir dies nicht, brächen wir unsere Arbeit nach der Pylorusentspannung und subjektiven Heilung, die vielfach damit erreicht ist, und dem Patienten und dem Arzte vielfach eine wirkliche Heilung vortäuscht, ab, dann blieben die Wände gedehnt, die Motilität gestört und die Keime zu weiteren Komplikationen, die die bisherigen an Schwere überträfen, blieben bestehen. Wir sind also genötigt, wenn wir eine möglichst weitgehende Restitution erzielen wollen, weiteres zu tun.

Der vorliegenden Indikation werden wir unter anderem in zweifacher Weise genügen. Es seien hier nur die Hauptpunkte hervorgehoben. Einmal haben wir quantitativ den Magen zu schonen, d. h. sein Arbeitspensum zu verringern, soweit es angeht, ohne den Gesamtorganismus zu schädigen, und zweitens die Peristaltik ein klein wenig zu stimulieren. Das Letztere können wir erreichen durch Verabfolgung einer etwas konsistenteren Kost, die aber wiederum nicht zu derb sein darf, damit der Pylorus nicht von neuem mechanisch gereizt wird. Hiermit und mit einigen kleinen Massnahmen, die gleichfalls auf die störenden Anomalien eingestellt sind, werden die Vorbedingungen geschaffen dafür, dass, während die sekretorischen und die sensiblen Funktionen in nahezu normalen Bahnen arbeiten, auch die motorische sich physiologischen Zuständen nähern kann. In konsequenter Weise wird immer nach einem gewissen Zeitraum, dessen Länge gleichfalls mit der Lage des Falles wechselt und der um so grösser sein kann, je weniger aktiv die Therapie zu sein braucht, der Gesamtzustand einer Revision unterzogen und in zielbewusster Weise so allmählich die Funktionen einem gegenseitigen Gleichgewichtszustand nähergeführt, zum Teil wirklich ausgeglichen und zur Norm gebracht, soweit dies überhaupt im gegebenen Fall noch zu erreichen war.

Die oben gestellte Frage nach dem Nutzen der analysierenden Therapie können wir also dahin beantworten, dass wir jederzeit uns informieren, was bisher erreicht ist, und uns an Hand des vorliegenden Zustandes klar machen, welcher nächste Schritt zu tun ist.

Diese therapeutische Methode, die konsequent und unmittelbar der Herstellung des funktionellen Gleichgewichtes dienen soll, erfordert, dass auf Grund der neuen Erkenntnismöglichkeiten das gesamte krankhafte Geschehen am Magen aufgerollt, in seinen Zusammenhängen klargestellt und allmählich, soweit es möglich ist, in physiologische Bahnen zurückgeführt werden soll.

Angaben für ein solches methodisches Vorgehen finde ich, von kleinen Andeutungen abgesehen, nirgend. Die ganze Tragweite der hier angeratenen Methodik erschliesst sich erst, wenn wir sehen werden, dass der zunächst bis zur Herstellung eines funktionellen Gleichgewichtes beschriebene Weg in gerader Richtung viel weiter führt und wenn wir an eine das Leben häufig vernichtende Magenkrankheit, an das Ulkus in



seinen späteren Stadien, denken, und sich uns die Aussicht öffnet, durch Einhaltung der eben gegebenen Richtlinien der Therapie einen hohen Prozentsatz der deletären Zustande zu verhüten.

## Die Erhaltung des funktionellen Gleichgewichts.

Unsere therapeutische Tätigkeit ist mit der Herstellung des funktionellen Gleichgewichtes nicht abgeschlossen. Die Superazidität teilt mit den anderen, eingangs aufgeführten Magenkrankheiten die Neigung, zu rezidivieren. Nach einem Intervall völligen Wohlbefindens von einigen Monaten bis zur Dauer von einigen Jahren, sogar einigen Jahrzehnten, kehren die gleichen Krankheitszeichen in gleicher oder veränderter Stärke wieder, eine Erscheinung, die sich in solcher Häufigkeit kaum bei einem anderen Organ wiederfindet. Beim Ulkus sieht man ja sogar nach operativer Entfernung des Krankheitsherdes ein neues Ulkus an anderer Stelle des Magens mit all den Begleiterscheinungen des ersteren sich wieder ausbilden. Wie ist diese Periodizität, wie man es, nicht ganz korrekt, genannt hat und die nicht nur beim Ulcus duodeni, wie man fälschlich vorübergehend angenommen hat, sondern bei fast allen Magenkrankheiten, wenn auch nicht bei allen gleich stark ausgeprägt, besteht, zu erklären?

Wir treten mit dieser Frage an eines der grössten und bedeutungsvollsten Probleme der Magen- und Darmpathologie heran. Wenn ich es unternehme, sie hier im Zusammenhang mit dem Hauptthema zu streifen, so geschieht dies, weil sie sich mir immer wieder in der Praxis und besonders stark im Verfolg dieser Ausarbeitungen aufgedrängt hat und eine Antwort sich mir in natürlicher Folge des Grundgedankens vom funktionellen Gleichgewicht spontan zu ergeben scheint.

Der Patient ist, nachdem das funktionelle Gleichgewicht hergestellt ist, völlig beschwerdefrei geworden; in Fortsetzung unserer bis hierher durchgeführten Aufgabe haben wir nunmehr dafür zu sorgen, dass er beschwerdefrei bleibt, d. h. dass das funktionelle Gleichgewicht des Magens erhalten bleibt. Wir werden dieser Aufgabe gerecht werden, wenn wir einmal keine der geschädigt gewesenen Funktionen überlasten und die Neigung der Sekretion zur Ueberfunktion berücksichtigten. Es ist hierzu erforderlich, dass wir das Arbeitspensum des Magens, d. h. die Speisen und Getränke, die wir ihm zuführen, quantitativ, qualitativ und dynamisch seiner Leistungsfähigkeit anpassen. Wir dürfen nicht zuviel geben, sonst gerät eine Funktion aus dem physiologischen Gleichgewicht, aber auch nicht zu wenig, sonst wird, abgesehen von einer schliesslichen Leistungsverminderung des Magens, auf die wir noch im folgenden bei Besprechung der Steigerung der Funktion durch die Funktion zurückkommen, auch der Gesamtorganismus durch unzureichende Ernährung geschwächt. Gerade das Einhalten dieser notwendigen Mittellinie, der in manchen subtilen Fällen nur ein kleiner Spielraum gelassen ist, ist eine Vorbedingung für eine günstige Lösung der therapeutischen Aufgabe. Ich möchte es nicht als eine gerade schwierige Aufgabe bezeichnen, es setzt aber voraus, einmal eine allseitige Kenntnis der vielseitigen Wirkungsweise der Medikamente, der sonstigen therapeutischen Prozeduren, der Einwirkung der



einzelnen Nahrungsmittel auf die einzelnen Magenfunktionen, die gegenseitige Beeinflussung der einzelnen Nahrungsbestandteile in einer Mahlzeit oder schon in einer einzelnen Speise, die Veränderung dieser Faktoren durch verschiedene Zubereitungsweisen und der Wechsel der Wirkungsweise bei längerer Verabreichung, er setzt ferner voraus — ganz abgesehen von dem, was oben für die analysierende Diagnose gefordert wurde — ein kritisches Urteil für alle klinischen Phänomene am Magen, auch für die scheinbar unbedeutenden, die noch keinen Schmerz bedeuten, wie Gefühl der Schwere, abnormer Geschmack, Art des Aufstossens, vorzeitiges Sättigungsgefühl, die ja bisweilen die einzigen Begleiterscheinungen schwerer Magenaffektionen sein können und häufig die Vorboten grober Störungen sind. Nur jahrelange Erfahrungen, immer wieder überprüft durch die Beobachtung des Gesamtverlaufes und gestützt auf gründliche Untersuchungen werden hier den richtigen Weg auf die Dauer einhalten lassen. Ich kann in diesen ersten Darlegungen über das weit umfassende Thema, die nur die Grundzüge ergeben sollen, denen aber in Kurzem Ergänzungen folgen werden, nicht auf alle Einzelheiten eingehen; erwähnen möchte ich nur, um ein Beispiel zu bringen, dass man das Fett bei Superazidität, wenn gute Motilität besteht, besonders reichlich geben kann, wenn die Verweildauer der Speisen dagegen eine zu lange ist, man die hohen Säurewerte besser mit Alkalien abstumpft als mit Fett, weil letzteres auf die Peristaltik ungünstig einwirkt, dass, wenn Fett nicht angängig ist, und die Alkalien nicht genügen, man in einigen adsorbierenden Mitteln, wie Bolus alba, Calc. phosph. und carbonic. oder in Carbo animalis sehr wirksame Präparate zur Verfügung hat, dass diese aber im Laufe von Wochen die Fermente so stark adsorbieren können, dass die verdauende Tätigkeit im Magen leidet und abnorme Produkte zu einer Gastritis führen können. Ich möchte hiermit nur angedeutet haben, worauf es ankommt; alles aufzählen hiesse die gesamte Ernährungsphysiologie, Pharmakologie, physikalische Hydrotherapie und verwandte Disziplinen aufrollen.

Unser auf die Erhaltung des therapeutisch erreichten funktionellen Gleichgewichtes gerichtetes Bemühen gestaltet sich etwas verschieden, je nachdem es sich um Frühfälle handelt, bei denen der Ausgleich restlos erzielt ist oder um Spätfälle, bei denen eine oder mehrere Funktionen noch geschädigt geblieben sind. Im ersten Falle haben wir nur zu berücksichtigen, dass die soeben restituierten Elemente für eine gewisse Zeit noch nicht genügende Widerstandsfähigkeit haben und Schonung verlangen, und dass die Neigung zum Rezidiv sehr gross ist. Abgesehen von den hierdurch notwendigen Massnahmen, auf die ich sogleich noch zu sprechen komme, kann die Lebensweise des geheilten Superaziden der eines Gesunden gleich sein.

In letzterem Fall, in dem Funktionen defekt geblieben sind, kann dieser therapeutisch schwerer und langsamer erkämpfte Gleichgewichtszustand nur erhalten bleiben, wenn der Defekt an Leistungsfähigkeit dauernd — auch wenn er subjektiv nicht empfunden wird — berücksichtigt wird. Hier werden wir das Arbeitspensum für den Magen geringer bemessen, als für einen Gesunden, umso kleiner, je grösser der funktionelle

Defekt ist, und uns bestreben, die noch bestehenden Ungleichheiten allmählich zu ebnen; welche Abstriche gemacht und wie sonst verfahren werden muss, ergibt die kritische Beurteilung des Gesamtbildes nach den oben entwickelten Grundsätzen.

## Die Prophylaxe des Rezidivs.

Beide Arten des Gleichgewichtszustandes sind wir in der Lage zu beherrschen, ich glaube aus Erfahrung sagen zu können, vollkommen in der Hand zu halten, solange nicht eine in der Pathologie der Magenkrankheiten merkwürdige Erscheinung sich geltend macht, ich meine die stark ausgeprägte Neigung zum Rezidiv, die für Superazidität geradezu typisch ist. Die Frage, was das Rezidiv bedeutet, ist häufig gestellt, aber meist umgangen worden, man gibt wohl viele Ursachen, Diätfehler, Erkältungen, Unbilden bestimmter Jahreszeiten, körperliche Anstrengungen, seelische Erregungen, an, gesteht aber ein oder schildert es uneingestanden so, dass man deutlich erkennt, diese ursächlichen Momente werden wohl von dem Patienten den Aerzten genannt, ob ihnen aber volle Legitimität zuzuerkennen ist, bleibt mindestens zweifelhaft, kann bei vielen Fällen sogar mit grösster Wahrscheinlichkeit verneint werden. Dementsprechend sind auch die angewendeten Abwehrmassnahmen recht gering, unbestimmt und unsicher; man lässt Brunnen trinken, verordnet viel Milch, verbietet saure und fette Speisen, Vorschriften, die sich im allgemeinen bei den Patienten keiner allzugrossen Beachtung erfreuen. Bei der tagtäglichen Beschäftigung mit kranken Verdauungsorganen, die stets auch unter dem Gesichtswinkel der Wiederherstellung, Erhaltung und Störung des funktionellen Gleichgewichtes beobachtet wurden, kam ich zu einer etwas abweichenden Auffassung über die Ursachen des Rezidivs.

Es ist notwendig, sich zunächst einmal den Hergang der Geschehnisse, wie man sie in der Regel vom Zeitpunkt der angenommenen Heilung bis zum Ausbruch des Rezidivs beobachten kann — ich bleibe wieder bei der Superazidität — zu vergegenwärtigen. Bei dem geheilt aus der Behandlung entlassenen Patienten macht sich der für die meisten Menschen unwiderstehliche Trieb geltend, das Programm der ihm zur Wahl stehenden Speisen und Getränke zu erweitern und auch in seinem sonstigen Verhalten sich keinen grossen Zwang aufzuerlegen. Er macht sehr bald tastende Versuche, ob er nicht dies oder jenes, das ihm begehrenswert erscheint, ohne unangenehme Folgen geniessen, dies oder jenes tun und unternehmen kann. Er kann zu seiner Genugtuung konstatieren, dass er eine ganze Reihe ihm bisher nicht gestatteter Nahrungsmittel ungestraft zu sich nehmen und verbotene Dinge tun kann; seine Bedenken und seine Vorsicht lassen nach, er nähert sich immer mehr seiner früheren Lebensweise, bei der er krank wurde, und nach einiger Zeit lebt er ganz, wie er es früher gewohnt war, in dem Glauben, der Arzt habe die Krankheit mit Stumpf und Stiel ausgerottet, so dass sie nie wiederkehren könne. Er isst wieder Speisen, die entweder den Magen quantitativ zu stark belasten oder mechanisch die Schleimhaut reizen oder chemisch die Sekretion anregen; er arbeitet, reist, raucht, kurz bewegt sich völlig ungehemmt; sehr bald gerät die eine oder andere Funktion in Ueber-



tätigkeit, der geringe Grad der Hyperfunktion wird nicht empfunden, nichts verrät dem Träger des affizierten Magens das schon gestörte Gleichgewicht, er sündigt — scheinbar ungestraft — weiter, aber im Geheimen bereitet sich in natürlichem Fortschreiten das Verhängnis vor. Die eine Hyperfunktion bringt eine zweite aus dem physiologischen Gleis heraus, die Sekretion ist dauernd gesteigert, die Motilität schon wieder etwas gestört, aus $2^1/_2$ Stunden können 3—4 geworden sein. Noch immer ist bei dem schon objektiv Kranken die Freude an seiner völligen Gesundheit ungetrübt; der pathologische Zirkulus zieht immer weitere Kreise, bis eines Tages mit oder ohne erkennbaren Anlass, durch einen Diätfehler, eine psychische Erregung, eine Erkältung, eine körperliche Anstrengung, ja nur einen Witterungswechsel ohne persönliche Unvorsichtigkeit, mitunter auch ohne jede erkennbare Ursache, der alte Komplex der Störungen erscheint und es dem Patienten klar wird, dass er einen Rückfall hat — scheinbar soeben erst bekommen — in Wirklichkeit aber ist ihm soeben nur das Endstadium eines seit langem im Gange befindlichen Prozesses zum Bewusstsein gekommen.

Rezidiv also bedeutet — wir halten uns zunächst allein an die Superazidität und behalten uns vor, den Satz bei anderen Affektionen zu ergänzen — die manifest gewordene erneute gleichartige Störung des Gleichgewichtes der Magenfunktionen, und Periodizität bedeutet die Wiederkehr dieser Rezidive in bestimmten Intervallen. Natürlich soll das nicht ausschliessen, dass gelegentlich auch ein Rezidiv durch einen einmaligen Diätfehler, eine starke Aufregung, eine Erkältung oder ähnliches entstehen kann.

Dieses gilt für jeden der beiden oben schon mehrfach geschilderten Gleichgewichtszustände, die wir jetzt in der Lage sind, besser in ihrem Wesen zu verstehen und zu trennen. Den Gleichgewichtszustand in Frühfällen, die noch vollständig zur Heilung gebracht sind, bezeichnen wir wohl am besten als volles funktionelles Gleichgewicht. Absolut können wir ihn nicht nennen, weil er dauernd vom Rezidiv bedroht ist, und bei einer therapeutisch nicht regulierten Lebensweise, auch wenn diese sich in den Grenzen des Normalen hält, verloren geht. Ein absolutes funktionelles Gleichgewicht kann nur für solche Zustände angenommen werden, die bei gesunder, hygienischer, aber durch prophylaktische Bedenken nicht gehemmter Führung im Gleichgewicht bleiben.

In den Spätfällen, bei denen ein funktioneller Defekt bis auf weiteres bestehen bleibt, möchte ich den Zustand als partielles funktionelles Gleichgewicht bezeichnen. Man muss sich die Arbeit des Magens unter dem partiellen Gleichgewicht etwa so vorstellen, wie die einer Maschine, die, trotzdem sie einen Defekt hat, doch im Betrieb gehalten werden kann und auch noch vieles leistet. Man denke z. B. an ein Auto, das mit einem geplatzten Pneumatik weiter fährt. Es kommt auch ans Ziel, es kann auch einen geraden Weg einhalten, aber seine Fahrt muss verlangsamt, das Steuer anders gehandhabt werden und ausserdem schwankt es noch hin und her. Man wird bei diesem Vergleich viel Aehnlichkeit finden mit einem Magen, der mit einer Motilitätsstörung behaftet, anfängt, eine grosse Mahlzeit zu verdauen. Das partielle Gleichgewicht ist ausser-



dem ein besonders labiles, das nur so lange bestehen bleibt, als ein Plus einer Funktion therapeutisch gedämpft und ein Minus stimuliert wird. Der gesamte Betrieb am Magen muss andauernd durch unsere therapeutischen Massnahmen reguliert und in Balanze gehalten werden. Es besteht demnach in Wirklichkeit in jedem Augenblick nur ein künstliches Ausbalanziertsein aller mit unseren diagnostischen Mitteln analysierbaren Betätigungsäusserungen des Magens, das ausserdem noch durch neue Noxen leicht zerstört werden kann.

Diese Theorie der Entstehung des Rezidivs ist gestützt durch Hunderte von Beobachtungen während der letzten 6 Jahre. Die ersten Anfänge der Behandlung unter diesem Gesichtspunkt liegen bis zum Jahre 1912 zurück; sie vollzogen sich selbstverständlich noch nicht unter der festen Vorstellung der fertigen Theorie, sondern zunächst unter noch unbestimmten Gedankengängen und Bestrebungen, das Rezidiv durch ganz bestimmte Massnahmen zu vermeiden, die sich erst allmählich im Lauf von Jahren zu einer methodischen Prophylaxe des Rezidivs verdichtet haben. Am häufigsten und sichersten erprobt habe ich dies am Ulkus, aber auch u. a. bei der Superazidität konsequent durchgeführt. Es ist zur Vorbeugung des Rezidivs kurz gesagt notwendig, alles das zu tun, was oben für die Erhaltung des funktionellen Gleichgewichtes als erforderlich angegeben ist. Aber ich möchte betonen, dass diese Aufgabe nicht zu eng gefasst werden darf, dass man sich nicht eng und kleinlich allein an die Befundanalyse halten und nichts als einen Ausgleich der vorgefundenen Funktionsstörungen erstreben darf; ich habe oben schon gesagt, dass das Rezidiv auch scheinbar aus unbekannter Ursache entstehen kann; ich sagte das vom Standpunkt des Erkrankten aus; in Wirklichkeit wollte ich damit schon andeuten, dass ich bei einigen Fällen von Superazidität, ebenso wie bei anderen Magenkrankheiten, am stärksten beim Ulkus aus konstitutionellen Ursachen, aus Vorgängen im autonomen Nervensystem, die uns in ihrem Wesen noch nicht ganz geläufig sind, und die subjektiv nicht zum Bewusstsein kommen, Störungen des einmal erzielten Gleichgewichtes resultieren können. Es sind dies voraussichtlich die gleichen Reizzustände im Vagus, die wir als Folge von dauernden Ernährungsfehlern, von Nikotin, Blei, als Begleiterscheinung der Neurasthenie kennen und die sich bei bestimmter konstitutioneller Veranlagung auch auf uns unbekannten Wegen allmählich, schleichend, einstellen können und genau so, wie dies oben als Verschulden des Patienten angegeben ist, das Gleichgewicht umwerfen können. Deshalb gibt es Fälle, in denen die zu einem Ausbalanziertsein notwendigen Schritte nicht genügen, und bei denen man ausserdem noch besondere prophylaktische Massnahmen von Zeit zu Zeit besser einschaltet, die entweder unmittelbar auf den Vagus wirken oder auf die durch seine Reizung entstandene Superazidität. Wie gross die Zahl dieser Fälle ist, kann ich z. Z. nicht sagen, bei der Superazidität scheint sie recht gering zu sein, beim Ulkus grösser; sie sind es, die besonders das Phänomen der Periodizität aufweisen infolge einer sich immer wiederholenden, uns aber unbemerkt bleibenden Schädigung, entweder auf den Vagus oder auf die Sekretionsdrüsen direkt. Ein Teil dieser Reizzustände mag doch noch psychogener

Art sein, ein anderer auf anormale Verdauungsprodukte, ein weiterer auf Hormonwirkung zurückzuführen sein. Ich habe noch den Eindruck, dass mit steigender Erfahrung diese Fälle sich klären und sich auf bestimmte Ursachen znrückführen lassen werden, so dass wir schliesslich dahin kommen werden, ohne Vorbehalt sagen zu können: Die Prophylaxe des Rezidivs besteht in der dauerden Erhaltung des funktionellen Gleichgewichtes.

Mit den aufgezählten Mitteln wird die Herstellung des funktionellen Gleichgewichtes und auch die Rezidivprophylaxe gelingen, wenn nicht schon an einer Stelle, sei es am Pylorus, in der Magenwand, in den Nerven oder Drüsen schwere irreparable Zustände vorliegen, wenn die Motilitätsstörung z. B. auch nach Beseitigung der Spasmen oder einer übermässigen Sekretion so gross ist, dass zu ihrer Behebung eine Entlastung des Magens, d. h. eine so grosse Einschränkung des Arbeitspensums, nötig wäre, dass sie allmählich zur Inanition führen müsste, oder wenn der Spasmus so hartnäckig ist, dass auf die Dauer nur toxische Dosen Atropin ihn beseitigen könnten. Wenn eine Hypersekretion gar nicht mehr einzudämmen ist, dann wird auch nach vorübergehender Besserung nach einem mühsam erzielten partiellen Ausgleich eine neue Insuffizienz, eine neue Kompensationsstörung mit ihren grossen subjektiven Beschwerden, immer wieder sich einstellen. In solchen Fällen bleibt der Patient dauernd leidend in einem Masse, das ungefähr der Schwere der nicht mehr zu behebenden Störung entspricht. Hier kann nur noch ein operativer Eingriff regulatorisch wirken. Die Zahl dieser Fälle scheint aber bei der durch Ulkus oder eine sonstige andersgeartete Krankheit nicht komplizierten Superazidität, eine sehr geringe zu sein, die grosse Masse lässt die Möglichkeit, ein Rezidiv zu verhüten, zu.

## Steigerung der Funktion durch die Funktion.

Der Verlauf der Krankheit bis zum vollen oder partiellen Gleichgewicht, wie er oben geschildert ist, vollzog sich unter dauernder ärztlicher Regulierung; ohne ärztliche Ueberwachung steuert der Patient gerade bei der Superazidität in der Regel dem Rezidiv zu. Nur in einem gewissen Prozentsatz der Fälle kann man an Patienten, die, sobald sie beschwerdefrei werden, aus der Behandlung fortbleiben, einen gleich günstigen Verlauf, wie bei den in ärztlicher Bewachung gesund Gebliebenen, beobachten. Am deutlichsten wird dies bei Fällen, die die Behandlung im Zustand des partiellen funktionellen Gleichgewichtes abgebrochen haben. Wenn wir einen mittelschweren Fall so weit gebessert haben, dass er bei etwas eingeschränkter Diät, Nachhilfe von Alkalien, körperlicher, geistiger und psychischer Schonung beschwerdefrei ist und die Untersuchung eben noch minimale Druckempfindlichkeit im Epigastrium, leichten Tiefstand der grossen Kurvatur, ziemlich leicht auslösbares Plätschern, die Ausheberung hohe Säurewerte und einen hohen Schichtungsquotienten, das Röntgenbild neben einer grossen Intermediärschicht noch eine leichte Störung der motorischen Arbeit und deren Folgen: Ganz geringe Dehnung, geringe Verbreiterung, etwas grosse Peristaltik, leicht verlängerte Verweildauer, schwache Peristole, zeigt,



und wir ihn dann aus dem Auge verlieren, kommt es zuweilen vor, dass wir ihn nach einem längeren Intervall von etwa $^1/_2$ Jahre und darüber nicht dem Rezidiv genähert antreffen, sondern im Gegenteil sowohl bezüglich des Magens als im Allgemeinbefinden wesentlich gebessert.

Ich habe viel Gelegenheit genommen und gesucht, solche Patienten in der Zeit des gesundheitlichen Aufstieges und Wohlbefindens aufs Eingehendste zu befragen und umfassend zu untersuchen. Der Aufstieg hatte sich so vollzogen, dass dem Magen, „der nach kräftiger Kost verlangte, allmählich derbere Speisen zugeführt und auch die Quantitäten vergrössert wurden. Mit grosser Vorsicht wurde das gesamte Arbeitspensum des Magens in verschieden schnellem Tempo vergrössert und auch die sonstigen Anforderungen an den Körper nur allmählich gesteigert. Unter wachsendem Kraftgefühl wurde schliesslich ein Zustand vollkommensten Wohlbefindens erzielt. Bei der Untersuchung findet man sämtliche Anomalien auf ein noch geringeres Mass zurückgegangen und als Hauptmerkzeichen der vollzogenen Besserung die Motilität der Norm noch weiter genährt oder sogar bei ihr angelangt. In einer langen Reihe von Fällen habe ich die gleiche Beobachtung machen können, wobei natürlich die Besserung der Funktion im Einzelnen wechselnd war. Hier liegen also auf spontane Anregung hin, nicht künstlich therapeutisch erzielte, Heilungsvorgänge vor; es ist von grossem klinischen Interesse, zu wissen, was sich des näheren in diesem Stadium am Magen vollzieht.

Nach langjährigen sorgsamen Beobachtungen, die dadurch wirksam unterstützt wurden, dass ich die spontanen Heilungsvorgänge, wie ich sie mir vorstellte, in vielen tastenden therapeutischen Versuchen nachzuahmen suchte, bin ich zu der folgenden Auffassung über die sich abspielenden Geschehnisse gekommen:

Wir haben oben gesehen, dass wir sowohl die Stimulierung einer zu schwachen Funktion, als die therapeutische Eindämmung einer Ueberfunktion nicht zu weit treiben dürfen, wenn wir nicht von neuem eine Disharmonie der Funktionen, und dann entgegengesetzter Art, provozieren wollen. Eine zu starke Einwirkung von Belladonna, zu lang fortgesetzte chemisch und mechanisch reizlose Kost hat eine Erschlaffung der sekretorischen und gesamten mechanischen Leistungsfähigkeit zur Folge, die wir vermeiden müssen. Wenn wir dies uns vor Augen halten, werden wir leichter verstehen, was sich in der Phase der spontanen Vervollständigung der partiellen Heilung von Superaziditätskranken abspielt, in der noch ein kleines Defizit am Optimum des funktionellen Automatismus besteht.

Der vorsichtige, sich selbst sorgsam beobachtende Patient steigert instinktiv, dem Begehren seines Magens nachgebend, tastend das dem erkrankt gewesenen Organ ärztlich zugemessene Arbeitspensum so, dass die Ansprüche an die im Rückstand befindlichen Funktionen, die bei der Superazidität meist Teilerscheinungen der motorischen sind, allmählich grösser werden. Die Peristaltik wird stärker in Anspruch genommen durch gröbere Beschaffenheit oder derbere Konsistenz, die Muskelkraft, der Tonus, die Peristole, durch stärkere Belastung. Und was kann man nun beobachten? Die noch schwache Peristaltik wird,



eine richtige Dosierung vorausgesetzt, nicht übermüdet und nicht weiter geschwächt, die Muskulatur nicht weiter gedehnt, sondern im Gegenteil die Peristaltik kraftvoller, die Muskulatur konsolidierter; der Gesamtzustand hat sich dem vollen funktionellen Gleichgewicht genähert.

Bei den Ueberlegungen über die Ursache dieser Besserung der Funktionen, die unverständlich bleibt, wenn man sich an die hergebrachten Vorstellungen hält, und bei den Versuchen, sie therapeutisch nachzuahmen, traf ich auf die glänzenden Untersuchungen und geistvollen Thesen von W. Roux über funktionelle Anpassung, die experimentell und entwicklungsgeschichtlich den für unsere therapeutischen Auffassungen auf anderen Gebieten schon vielfach massgebend gewordenen Nachweis erbracht haben, dass die funktionelle Leistungsfähigkeit eines Organs oder eines Gewebes durch Ausübung der Funktion durch einen funktionellen Reiz gehoben werden kann, dass mit dieser Steigerung der Eunktion auch eine Kräftigung der diese Funktion ausübenden Gewebe einhergeht, und dass schliesslich die dauernd veränderte Ausübung einer Funktion auch eine Veränderung der Form hervorbringt, dass also die Funktion auch formbildend wirkt. Roux hat die Gesamtheit dieser Vorgänge, deren Beobachtung schon vor vier Dezennien eingesetzt hat, unter dem bereits geläufig gewordenen Begriff der funktionellen Anpassung vereinigt und eine Steigerung der Funktion durch die Funktion besonders am Muskel, der Sehne, dem Knochen, dem Knorpel und den Gelenken nachgewiesen. Für den Magen hat er durch bedeutungsvolle Untersuchungen am Gänsemagen nachgewiesen, dass, je gröber das Futter der Tiere ist, je stärkere Ansprüche demnach an die zermalmende Kraft der Muskulatur gestellt werden, desto kräftiger auch die Muskelschichten des Magens werden. Er hat angenommen, dass analoge Vorgänge bei den Drüsen des Magens sich abspielen werden.

Das Prinzip, eine schwache Funktion durch Ausübung der Funktion zu steigern, ist beim Sport seit langem vulgär, die Absicht, bestehende Schäden und Anomalien, die die physiologischen Funktionen zur Veränderung ihrer Betätigungsart nötigen, mit Hilfe von Modifikationen im Funktionieren zunächst weniger fühlbar zu machen, allmählich die Anomalien selbst formativ abzuändern und schliesslich eine Harmonie herzustellen zwischen den restierenden krankhaften Formen und den an ihnen funktionierenden Organen und Geweben, ist für den kranken Muskel, für Knochen, Sehne und Gelenk in der Orthopädie und Chirurgie schon vielfach praktisch durchgeführt.

Bier[1]) hat, gestützt auf die Roux'schen Ideen, soeben weitausschauende, neuartige Behandlungsmethoden für Wunden an Muskeln, Sehnen, Knochen und Haut angegeben und fast gleichzeitig hat Payr[2]) an einem grossen klinischen Material das Wirken funktioneller Anpassung an den Gelenken erwiesen und auf Grund ergänzender Experimente wertvolle therapeutische Folgerungen daraus entnehmen können.

1) Berliner klin. Wochenschr. 1917. Nr. 9 u. 10 und Deutsche med. Wochenschrift. 1917. Nr. 23ff.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1918. Nr. 30—32.



Bezüglich des Magens finde ich, abgesehen von den Roux'schen Untersuchungen und einigen kurzen Bemerkungen von L. Lange, keinerlei methodische Inangriffnahme des Problems. Die Ursache, weshalb die für die Pathologie und Therapie der Knochen, Gelenke, Sehnen und Haut so äusserst ergiebig gewordene Roux'sche Lehre bisher dem Verdauungstraktus ferngeblieben ist, liegt in der Schwierigkeit, sich über die Funktionen und die Gestalt des schwer zugänglichen Organes ein anschauliches Urteil zu verschaffen und Aenderungen desselben zum Besseren oder Schlechteren zu erkennen. Die resorptive Funktion ist heute noch für die meisten dem Magen zu stellenden Leistungen kaum zu ergründen, die sekretorische infolge der dauernden Entleerung des Sekretes und der Vermischung mit dem Inhalt schwer genau zu bestimmen, allein für die motorischen haben wir in der Röntgenuntersuchung eine anwendbare Methode der Gradbestimmung gewonnen, die eine Analyse der Leistungen und Störungen gestattet. Voll ausgenutzt sind aber die Möglichkeiten der Röntgenuntersuchung gegenüber der motorischen Funktion des Magens bisher nicht annähernd. Wir befinden uns auch hier noch erst in einem mittleren Entwicklungsstadium.

Der Weg, der mit den vorliegenden Darlegungen eingeleitet wird, ist lang und breit und bietet dem Forschungswillen zahlreiche und dankbare Ziele. Zunächst bestimmen wir (im einzelnen Fall) nur die Verweildauer und die unserem Auge unmittelbar zugänglichen Faktoren, von denen wir wissen, dass sie auf die Verweilzeiten Einfluss haben: Hubhöhe, Lage, Richtung und Weite des Pylorus, Peristaltik, Tonus, Form des Magens und seiner einzelnen Teile. Es ergibt sich ohne weiteres, dass übernormale Hubhöhe, exzentrische Richtung des Pylorus, ungenügende Weite desselben, schwache Peristaltik, schwacher Tonus, zu breiter Magen die Verweilzeiten verlängern. Aus der Dauer der Entleerung können wir einen Schluss auf die Gesamtheit der Leistungen der motorischen Einzelkräfte ziehen; dagegen sind wir noch nicht in der Lage, die einzelnen motorischen Komponenten quantitativ richtig einzuschätzen. Wir können noch nicht sagen, wie hoch die Hubhöhe werden darf, um nicht störend zu wirken, wie weit der Pylorus sein muss, wie weit die Peristaltik absinken darf, ehe sie als pathologisch angesehen werden muss, wie die Tonusgrade der Ring-, Schräg- und Längsmuskellagen fördernd wie hemmend auf die Peristaltik einwirken, wann tetanische Peristaltik die Entleerung beschleunigt und wann sie sie verzögert u. a. m.

Trotz empfindlicher Lücken bedeutet aber das, was uns die Röntgenuntersuchung bisher errungen hat, einen ganz gewaltigen Fortschritt, der, wenn die Betrachtungsweise von Magenstörungen und ihre therapeutische Inangriffnahme vom Standpunkt der Herstellung, Erhaltung und Sicherung des funktionellen Gleichgewichtes innegehalten wird, auch die Einführung und systematische Durchführung des Roux'schen Gesetzes von der Steigerung der Funktion durch die Funktion erfolgversprechend ermöglicht.

Wie wir jetzt schon die Leistungsfähigkeit einer Extremität dadurch heben können, dass wir die Muskeln gruppenweise und in wechselnder Gruppierung arbeiten lassen, wie wir verschiedene Resultate erzielen, je nachdem wir die Stärke, die Geschwindigkeit, die zeitliche Folge und



Richtung der Muskelkontraktionen variieren, so können wir auch ganz verschiedenartig auf die Funktionen des Magens einwirken. Zu berücksichtigen ist nur, dass wir am Magen, besonders bei der Superazidität, nicht nur mit Muskelschwäche, sondern häufig mit übernormaler Spannung zu rechnen haben, dass die Muskeltätigkeit des Magens sich in eine Reihe gesonderter Teile gliedert, die Peristaltik, der Tonus, die Peristole, die Arbeit der Kardia des Pylorus, die Press- und Mischtätigkeit des Antrums, die alle an der Bewältigung des Arbeitspensums beteiligt sind. Es ist nun Sache der Untersuchung und Erfahrung festzustellen und zu wissen, wie gross die Reize von Seiten der Nahrung und der Heilfaktoren sein müssen, um die Grenzen des Bekömmlichen nicht zu überschreiten, nach oben nicht, um keine Exzitationen, nach unten nicht, um keine Erschlaffung der Funktion herbeizuführen. Im einzelnen gestalten sich die Verhältnisse natürlich sehr wechselvoll und verschieden von denen an den Extremitäten, schon darum, weil neben der motorischen Funktion auch Sekretion, Resorption und Sensibilität mit berücksichtigt werden müssen.

Die Kasuistik bringe ich an anderer Stelle in anderem Zusammenhang, ebenso soll erst später auf Vergleichsmöglichkeiten der hier für den Magen empfohlenen therapeutischen Methoden mit Behandlungsarten an anderen inneren Organen eingegangen werden. Mit meinen heutigen Darlegungen war es mir nur darum zu tun, folgendes festzulegen.

## Zusammenfassung.

Die Röntgenuntersuchung hat uns einen weit vertieften Einblick in die Geschehnisse am Magen verschafft, hat gezeigt, dass sie ungleich mannigfaltiger, vielseitiger und abwechslungsreicher sind, als wir es vermuten konnten und hat uns gleichzeitig über die ursächlichen Zusammenhänge vieler Einzelvorkommnisse aufgeklärt. Sie ermöglicht es uns, die bisherigen therapeutischen Resultate bei Magenkrankheiten — zunächst sei auf die Superazidität exemplifiziert — dadurch zu steigern, dass die sonstige Behandlung unter dem Gesichtspunkt geführt wird, das verloren gegangene funktionelle Gleichgewicht wieder herzustellen und dauernd zu erhalten. Die Herstellung des vollen physiologischen Gleichgewichtes bedeutet Heilung, die dauernde Erhaltung desselben Schutz vor dem Rezidiv. Wenn irreparable Schäden am Magen vorliegen, kann, auch wenn subjektiv Heilung erzielt ist, objektiv ein voller Ausgleich der Funktion nicht mehr erzielt werden. In diesem Falle müssen wir bemüht bleiben, das partielle funktionelle Gleichgewicht einem möglichst weitgehenden Ausgleich allmählich näher zu bringen. Eine im Rückstand gebliebene Funktion können wir häufig dadurch leistungsfähiger machen, dass wir bei ihr nach dem Roux'schen Gesetz von der funktionellen Anpassung eine Steigerung der Funktion durch Uebung der Funktion erstreben.

Die therapeutische Methode der Herstellung und Erhaltung des funktionellen Gleichgewichtes, die auch dem Roux'schen Gesetz von der Steigerung der Funktion durch die Funktion Eingang in das Gebiet der Magendarmkrankheiten verschafft, möchte ich kurz als die Therapie des funktionellen Gleichgewichts bezeichnen. Ihre Anwendungsweise bei den übrigen Magen- und Darmkrankheiten soll weiter eingehend geprüft werden.

---

XX.

# Die pathologische Physiologie vom Standpunkte des Unterrichtes.

Von

Prof. **H. E. Hering** (Köln a. Rh.)

Nach dem offiziellen Protokoll des vierten im Januar d. J. stattgefundenen medizinischen Fakultätentages haben von 21 Fakultäten 15 dafür gestimmt, dass pathologische Physiologie als lehrplanmässige Vorlesung gelesen wird, 2 enthielten sich der Stimme und 4 waren dagegen. Seit 1913, d. h. seit ich in Köln bin, bemühe ich mich auch in Deutschland, der pathologischen Physiologie diejenige Stellung zu verschaffen, die sie verdient. Als jetzt die Neuordnung des medizinischen Studiums den Fakultäten die Gelegenheit bot, das früher Versäumte nachzuholen und die pathologische Physiologie in der Weise, wie es ihr zukommt, als Unterrichtsgegenstand in den medizinischen Unterricht einzugliedern, glaubte ich bei der Wichtigkeit des Faches und bei der vielfachen Zustimmung in der medizinischen Fachpresse, die meine Bestrebungen fanden, dass die medizinischen Fakultäten Deutschlands einstimmig dafür sein würden. Das Ergebnis des Fakultätentages zeigt, dass, wenn auch die grosse Mehrheit dafür war, sich doch immerhin 6 Fakultäten fanden, die nicht glattweg zustimmten, ja 4 waren davon sogar dagegen. Wie ist das zu verstehen? Da die Gründe der 6 Fakultäten für ihr besonderes Verhalten im Protokoll nicht enthalten und mir auch nicht bekannt sind, kann ich diese Frage nicht so beantworten, wie ich möchte.

Einen Grund dafür, dass nicht Einstimmigkeit erzielt wurde, vermute ich darin, dass nicht alle unter dem Unterrichtsfach pathologische Physiologie dasselbe verstehen. Eine Schwierigkeit liegt darin, dass, während der Unterricht in der normalen Anatomie und Physiologie heute — in Ermangelung eines entsprechenden Unterrichtes in der Geschichte der Medizin ist es so manchem nicht bewusst, dass es nicht immer so war — im wesentlichen getrennt erfolgt, der Unterricht in der pathologischen Anatomie und Physiologie nur im Unterricht in der pathologischen Anatomie eine gewisse morphologische Abgrenzung besitzt, die pathologische Physiologie in Deutschland bisher aber wesentlich vom klinischen Standpunkt bei allen klinischen Fächern mehr oder weniger mitgelehrt wird.

Jedes pathologische Problem hat eine morphologische und eine funktionelle Seite und demensprechend kann man jedes pathologische Problem von diesen zwei Seiten betrachten, d. h. vom morphologischen oder funktionellen Standpunkt. Ich unterstreiche den Standpunkt, denn er ist ein Begriff, dessen Bedeutung noch viel zu wenig beachtet und erfasst worden ist. Wie ich erst kürzlich in meinem Aufsatz „Ueber die Bedeutung der Begriffe, Ursache, Bedingung und Funktion für den Mediziner" darauf hingewiesen habe, dass man auch in der Medizin die Abhängigkeit der Erscheinungen von einander vom konditionalen, funktionalen oder kausalen Standpunkt je nach Bedürfnis betrachten kann, so auch vom funktionellen oder anatomischen Standpunkt. Man muss sich aber auch dessen bewusst sein, auf welchem Standpunkt man jeweils steht, was gar nicht so leicht ist, da infolge der engen Beziehung der Standpunkte zu einander diese sehr oft willkürlich und unbemerkt gewechselt werden.

Aus dem engen Abhängigkeitsverhältnis von Substrat und Funktion entstehen verschiedene Schwierigkeiten für den Unterricht, die wir nur dadurch möglichst be-

seitigen können, dass wir Ordnung und damit eine gewisse Abgrenzung schaffen. Und diese können wir durch die Arbeitsteilung im Unterricht in anbetracht dieses engen Zusammenhanges nur dadurch erzielen, dass wir möglichst denjenigen Standpunkt innehalten, von dem aus wir das betreffende Fach lehren, Anatomie also möglichst vom anatomischen, Physiologie möglichst vom physiologischen Standpunkt aus dozieren. Das klingt anscheinend so selbstverständlich, ist es aber bei näherer Betrachtung gar nicht, auch nicht bei der normalen Anatomie und Physiologie, wenn auch bei diesen Fächern der im Namen zum Ausdruck kommende Unterrichtsstandpunkt ungleich schärfer gewahrt wird, als z. B. in der pathologischen Anatomie.

Wie kommt es nun, dass in der pathologischen Anatomie der anatomische Standpunkt weniger gewahrt wird bzw. gewahrt werden kann, als in der normalen Anatomie? Einen Sektionskurs, einen Kurs der pathologischen Histologie, Uebungen der pathologisch-anatomischen Diagnostik oder pathologisch-anatomische Demonstrationen kann man abhalten, ohne den anatomischen Standpunkt verlassen zu müssen. Sobald es sich aber nicht nur um das Auffinden und Erkennen eines pathologisch-anatomischen Zustandes an dem Toten handelt, sondern die Frage zu beantworten ist, wie jener pathologische Zustand entstanden ist, wird der anatomische Standpunkt insofern geändert, als es sich jetzt darum handelt, zu sagen, wie der normale in den pathologischen Zustand überging, d. h. zu sagen, welche Vorgänge zu dem pathologischen Zustand geführt haben. Das Suchen nach abnorm beschaffenen Teilen des Toten und das Feststellen der Art der Abnormität werden den Anatomen also noch nicht veranlassen müssen, seinen Standpunkt zu ändern. Wenn jedoch von ihm die Leichenöffnung zur Feststellung „der Todesursache“ verlangt wird, muss er ihn in gewisser Hinsicht ändern. Aber das nicht allein. Der Zweck der Tätigkeit des Arztes, Krankheiten zu heilen und zu verhüten, erfordert es, dass der pathologische Anatom das Werden des gefundenen abnorm-morphologischen Zustandes so weit klar legt, als es ihm durch die Untersuchung des Toten möglich ist. Er ist dadurch gezwungen, Vorgänge mit aufklären zu helfen, also etwas zu beurteilen, was mit in das Gebiet der pathologischen Physiologie fällt. Er tut dies aber oder sollte es wenigstens möglichst in der Weise tun, dass er die Vorgänge, die er ja nicht selbst beobachtet, wesentlich auf Grund seiner anatomischen Befunde beurteilt.

Dieser anatomische Standpunkt, von dem aus das Werden eines anatomisch-pathologischen Zustandes auf Grund des anatomischen Befundes beurteilt wird, ist nun zwar insofern kein rein anatomischer, als die Aufmerksamkeit von dem Finden und Erkennen des anatomisch Abnormen übergeht auf die Frage nach seinem Werden; aber insoweit die Erklärung an der Hand des anatomischen Befundes erfolgt, kann man dies wohl eine Beurteilung vom anatomischen Standpunkt nennen.

Um es wieder zu betonen, der Umstand, dass jeder normale Lebensvorgang und so auch jeder abnorme eine morphologische und funktionelle Seite hat und dass dementsprechend das Pathologische nur dann erklärt ist, wenn es von diesen beiden Seiten aus analysiert ist, macht es ohne weiteres verständlich, dass die Grenze zwischen pathologischer Anatomie und pathologischer Physiologie sich nicht scharf ziehen lässt. Vom Unterrichtsstandpunkt müssen wir uns jedoch, wie gesagt, gewisse Grenze ziehen. Daher sollten wir die beiden Lehrfächer nach Möglichkeiten scheiden. Was nun im allgemeinen nicht in das Bereich des Unterrichtes des pathologischen Anatomen fällt, das ist der Unterricht in der Beobachtung von pathologischen Vorgängen. An welchen Objekten kann der Student pathologische Vorgänge sehen und beobachten lernen? An kranken Menschen und an Tieren. Die Beobachtung am kranken Menschen fällt in das Gebiet des klinischen Unterrichtes, die Beobachtung an Tieren fällt in das Gebiet des Unterrichtes vermittelst des Tierexperimentes. Das Tierexperiment stellt eine Methode dar; als Forschungsmethode wird sie von den verschiedensten in das Gebiet der Medizin gehörigen Fächern benutzt. Als Unterrichtsmethode fällt sie wesentlich in das Gebiet der normalen und pathologischen Physiologie. Wer



mit Hilfe des Tierexperimentes unterrichten will, muss das Experimentieren aber auch gelernt haben. Die Demonstration von Tierexperimenten erfordert viel Erfahrung und auch entsprechende Begabung. Die Begabung zum Forschen und zum Experimentieren ist durchaus nicht immer verbunden und ein Assistent an einem physiologischen Institute kann in der Vorbereitung von Experimenten zur Demonstration in der Vorlesung viel geeigneter sein als zum Forschen in diesem Fache und umgekehrt.

Beim Unterricht in der Beobachtung pathologischer Vorgänge mittels des Tierexperimentes vermag der Student nicht nur die Funktionsstörung selbst zu beobachten, sondern auch vielfach ihr Zustandekommen und so auch die Mittelglieder wahrzunehmen.

Wie der Unterricht in der Beobachtung pathologischer Vorgänge am Tiere im allgemeinen nicht in das Gebiet der pathologischen Anatomie fällt, so ist dementsprechend ein pathologisch-anatomisches Institut auch nicht auf einen solchen Unterricht eingerichtet, und im allgemeinen der jeweilige Dozent nicht für diesen Unterricht ausgebildet. Den Unterricht in der Beobachtung pathologischer Vorgänge mit Hilfe des Tierexperimentes hat man auch den Unterricht in experimenteller Pathologie genannt. Mit Unrecht hat man aber experimentelle Pathologie und pathologische Physiologie vielfach identifiziert. Das ist weder vom Unterrichts- noch vom Forschungsstandpunkt zutreffend, denn als Unterrichtsgegenstand ist die experimentelle Pathologie nur ein Teil der pathologischen Physiologie, als Forschungsmethode zur Aufklärung pathologischer Erscheinungen findet das Tierexperiment aber auch in anderen Zweigen der medizinischen Wissenschaft Verwendung.

Ohne hier auf den Forschungsstandpunkt in seiner Beziehung zum Experiment näher einzugehen, da ich hier wesentlich vom Unterrichtsstandpunkte spreche, möchte ich nur darauf hinweisen, dass bei der Erörterung über den Unterricht in experimenteller Pathologie der Forschungsstandpunkt oft nicht genügend vom Unterrichtsstandpunkt getrennt wird, und sehr oft auch nicht daran gedacht wird, dass man in der Experimentalpathologie auch Experimente machen kann und macht, die keine Tierexperimente sind. Aus der nicht entsprechenden Beachtung dieser verschiedenen Seiten der Experimentalpathologie sind verschiedene Missverständnisse und Meinungsdifferenzen entstanden, deren Kosten wesentlich die pathologische Physiologie zu tragen hatte und zum Teil noch trägt. Da die Experimentalpathologie vom Unterrichtsstandpunkt aus einen Teil des Unterrichtes in der pathologischen Physiologie umfasst und dieser Teil mit Hilfe einer besonderen Methode, des Experiments, erfolgt, so ist es zwar wohl möglich, dass dieser Teil auch gesondert einmal von einem Dozenten gelehrt wird, wie z. B. Teile der inneren Medizin in den verschiedensten Vorlesungen gelesen werden. Dass der betreffende Dozent aber Dozent für experimentelle Pathologie genannt wird, ist ebenso unzweckmässig, als wenn man von einem Dozenten für Auskultation und Perkussion usw. sprechen wollte. Im ehemaligen Oesterreich gab es Ordinariate für allgemeine und experimentelle Pathologie. So lange ich in Prag war, hatte ich selbst einen solchen Lehrstuhl inne. In jeder ersten Vorlesung jedes Jahres machte ich meine Hörer auf das Unzweckmässige des Namens „Allgemeine und experimentelle Pathologie“ als Bezeichnung für dieses Fach aufmerksam und fügte hinzu, das, was sie in den folgenden Vorlesungen zu hören bekämen, sei pathologische Physiologie; wenn man dem Fache einen schärfer umschriebenen Namen geben wolle, so könne man es „Allgemeine und experimentelle pathologische Physiologie“ nennen, aber der Name sei etwas lang und insofern auch nicht unbedingt nötig, als die pathologische Physiologie sich durch ihren Namen immerhin genügend von jenen Fächern unterscheide, mit denen sie die meisten Berührungspunkte habe, nämlich der allgemeinen pathologischen Anatomie und der klinischen Pathologie. Als ich nach Köln berufen wurde, habe ich für das Fach, das ich zu lehren habe, die Bezeichnung pathologische Physiologie eingeführt. Nach den





Erfahrungen, die ich nun seitdem in Deutschland darüber gemacht habe, was andere unter diesem Fache verstehen oder nicht verstehen, wäre es in anbetracht des relativ mangelhaften Vertrautseins mit diesem Fache wohl zweckmässig, hierfür den offiziellen Titel „Allgemeine und experimentelle pathologische Physiologie" zu gebrauchen. Der Titel „Professor der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie" gibt an Länge jenem nicht viel nach. Im alltäglichen Gebrauch wird man die Bezeichnungen doch, wie man es auch jetzt tut, abkürzen und von pathologischer Anatomie und pathologischer Physiologie sprechen.

Was ist nun allgemeine pathologische Physiologie? In bezug auf die geläufige Ausdrucksweise ist es allgemeine Pathologie, aber — und das darf man nicht ausser acht lassen — vom physiologischen Standpunkt. Ich trage die Funktionsstörungen des Organismus vor, führe bei Besprechung ihres Zustandekommens ihre Koeffizienten (Ursachen) an und erwähne die unmittelbaren Folgen der Funktionsstörungen. Dies geschieht alles vom physiologischen, d. h. funktionellen Standpunkt. Pathologisch-anatomische Veränderungen werden weder im einzelnen besprochen noch demonstriert und bei der notwendigen Erwähnung einer solchen Veränderung immer darauf verwiesen, dass der Hörer das Nähere hierüber in der pathologischen Anatomie zu hören bekommt. Manchem mag das, da, wie gesagt, jeder Vorgang eine funktionelle und anatomische Seite hat, nicht so leicht erscheinen. In Wirklichkeit ist es nicht schwer, wenn man nur daran festhält, die pathologischen Vorgänge vom funktionellen Standpunkt aus zu betrachten. Die normale Anatomie ist hier wie in der normalen Physiologie eine Voraussetzung; das normale wie pathologische Geschehen erfolgt an einem Substrat, und nur insoweit, als die Funktionsstörungen an einem Substrat erfolgen, wird letzteres überhaupt erwähnt. Die anatomischen Folgeerscheinungen werden nur dann etwas mehr berührt, wenn sie in das Grenzgebiet zwischen normaler und pathologischer Physiologie mitfallen, wie z. B. die Massenzunahme des Muskels durch Arbeitszunahme. Ich habe weder mit Bezug auf den Unterricht, noch mit Bezug auf die Prüfungen in Prag jemals Schwierigkeiten mit dem pathologischen Anatomen gehabt. Wenn allerdings, wie es jetzt z. B. in Wien ist, ein pathologischer Anatom die Lehrkanzel für allgemeine und experimentelle Pathologie inne hat, dann bekommt begreiflicherweise das Fach zum Teil ein anderes Gesicht. Aber dieses mehr anatomische Gesicht hat das Fach augenblicklich eben nur in Wien und ist im wesentlichen einfach daraus zu erklären, dass der Inhaber der Lehrkanzel vorher pathologischer Anatom war und zum Teil noch ist und jeder eben im allgemeinen seiner Ausbildung entsprechend lehrt. Diese Ausbildung wird hier in Deutschland so lange, als noch nicht genügend Lehrkanzeln und Institute vorhanden sind und soweit es die wesentlichste Methodik der pathologischen Physiologie anbelangt, am besten in den physiologischen Instituten erfolgen. Es gibt übrigens in Prag und an den österreichischen Universitäten einige Dozenten, die man nur nach Deutschland zu berufen braucht, um mehr und schneller in das richtige Fahrwasser zu gelangen.

Die allgemeine pathologische Physiologie schliesst demnach das Gebiet der allgemeinen pathologischen Anatomie nicht mit ein. Dass der pathologische Anatom in seinen Vorlesungen über allgemeine pathologische Anatomie, die man jetzt gewöhnlich mit dem zu weitgehenden Titel „allgemeine Pathologie" bezeichnet, auch die funktionelle Seite der von ihm besprochenen anatomischen Veränderungen verschiedentlich streifen muss, erscheint mir eben so selbstverständlich, wie das Streifen der anatomischen Seite durch den pathologischen Physiologen. In Deutschland geht jetzt der pathologische Anatom in seinen Vorlesungen der allgemeinen pathologischen Anatomie allerdings über das anatomische Gebiet verschiedentlich weiter hinaus (so z. B. das von L. Aschoff herausgegebene Lehrbuch der pathologischen Anatomie), als man es dem Fache nach erwarten würde. Ich finde dies aber auf Grund der bestehenden Verhältnisse und in anbetracht der Geschichte der pathologischen Anatomie begreiflich,



da allgemeine pathologische Physiologie in Deutschland bis jetzt kein besonderer Lehrgegenstand war; auch erscheint es mir insofern vorteilhaft für den Studenten, als er hierdurch manches mehr in das Gebiet der pathologischen Physiologie Gehörende auch vom pathologischen Anatomen von seinem anatomischen Standpunkt aus vorgetragen hört. Eine Konkurrenz der beiden Fächer: Allgemeine pathologische Anatomie und allgemeine pathologische Physiologie braucht der pathologische Anatom so wenig zu fürchten wie es der pathologische Physiologe tut. Bei dem Unterricht in diesen beiden Fächern kommt unter anderem mit in betracht, dass der Umfang des vorzutragenden Stoffes so gross ist, dass beide Seiten ja nur froh sein können, von der anderen Seite möglichst entlastet zu werden.

Der Entlastungsstandpunkt hat nun nicht nur in bezug auf diese beiden Fächer seine Berechtigung, sondern auch für die klinische Pathologie, deren Beziehung zur pathologischen Physiologie noch einer Besprechung bedarf. Die klinischen Pathologen sagen, was wir vortragen, ist zum grossen Teil pathologische Physiologie. Zweifellos, aber — und das wird wieder nicht genügend beachtet — vom klinischen Standpunkt aus. Man ist jetzt verschiedentlich wieder auf den alten Gedanken gekommen, dass Vorlesungen nötig seien, die den Studenten in die klinische Medizin einführen. Sehr richtig. Und diejenigen, die sich darüber äusserten, meinten, dass Vorlesungen über pathologische Physiologie die beste Einführung wären. Dazu wäre folgendes zu sagen. Es ist kein Zweifel, dass beim Unterricht in der Medizin in Deutschland der vorklinische Student bis jetzt den Uebergang von der normalen zur pathologischen Anatomie viel leichter findet, als von dem Studium der normalen Vorgänge in der Physiologie zu dem der pathologischen Vorgänge in der Klinik. Dazu tragen eine Anzahl Umstände bei, von denen ich einige hier hervorheben will. Das Erfassen und Vorstellen von Vorgängen fällt vielen schwerer als das von unbewegten Bildern und insofern auch, wenn man es so nennen will, das physiologische Denken schwerer als das anatomische. Diesem Umstand ist in dem medizinischen Unterricht bisher noch viel zu wenig Beachtung geschenkt worden und dementsprechend auch der didaktische Wert der Demonstration von Tierexperimenten noch immer nicht genügend erkannt. Gerade bei den Vorgängen ist an Stelle der detaillierten Beschreibung die unmittelbare Anschauung der Aufeinanderfolge der Erscheinungen und damit ihres Zusammenhanges von grösster Bedeutung für das Verständnis, ganz abgesehen davon, dass die Demonstration die Aufmerksamkeit besonders anregt und hierdurch wieder das Gedächtnis sehr unterstützt wird. In der normalen Physiologie ist es in dieser Hinsicht seit der Einführung des physiologischen Praktikums besser geworden. Die Demonstration pathologischer Vorgänge mit Hülfe des Tierexperimentes zum Zwecke des Unterrichtes ist aber in Deutschland — man kann wohl sagen — fast gar nicht üblich. Nur in der Pharmakologie werden Tierexperimente auch zu Unterrichtszwecken demonstriert, aber vom pharmakologischen Standpunkt aus.

Der gedankliche Uebergang von den normalen zu den pathologischen Vorgängen wird des weiteren dadurch erschwert, dass der Unterricht in der normalen Physiologie, abgesehen von der Sinnesphysiologie, viel mehr Tierphysiologie als Physiologie des Menschen enthält, worüber besonders von den Klinikern vielfach geklagt wird. Es wäre gewiss besser, wenn es sich nicht so verhielte, aber es lässt sich aus begreiflichen Gründen in vieler Beziehung nicht ändern. In mancher Hinsicht aber doch. So lernt, um nur dies hier anzuführen, der Student die Beobachtung einer grossen Anzahl noch normaler Vorgänge am Menschen erst in der Klinik, während er sie schon in der Physiologie hätte beobachten lernen können. Dass dieser Unterricht in der Beobachtung normaler Vorgänge am Menschen in der Physiologie so wenig gepflegt wird, hat wieder die verschiedensten Gründe. Meines Erachtens liesse er sich aber sehr wohl durchführen, worauf ich bei anderer Gelegenheit zurückzukommen gedenke.

Was den Unterricht in der Beobachtung pathologischer Vorgänge anbelangt, so kann er, wie erwähnt, erfolgen an kranken Menschen und an Tieren; ersterer

fällt in das Gebiet der Klinik, letzterer in das der pathologischen Physiologie. Hier lässt sich viel demonstrieren, was am Menschen schon wegen der Unmöglichkeit, es sichtbar zu machen, nicht gezeigt werden kann. Alle diese Beobachtungen pathologischer Vorgänge am Tier bilden eine wertvolle Ergänzung zu den Demonstrationen pathologischer Vorgänge am Menschen.

Beim Einführungsunterricht in die Klinik ist nun zweckmässigerweise seine beschreibende von seiner beobachtenden Seite so weit zu trennen, als es eben gut möglich ist. Zu der beschreibenden Seite in diesem Sinne gehört auch der Einführungsunterricht über die in der klinischen Pathologie üblichen allgemeinen Begriffe. Dieser mehr theoretische Unterricht erfolgt in der allgemeinen pathologischen Physiologie und in der allgemeinen pathologischen Anatomie. Dadurch wird die klinische Pathologie wesentlich entlastet. Was die beobachtende Seite des Einführungsunterrichts in die Klinik anbelangt, so gehört meines Erachtens, wie das Tierexperiment, so auch der Unterricht mit Hülfe von Modellen, die die Beobachtung von Vorgängen am Tier oder Menschen ersetzen sollen, eigentlich nicht in das Bereich des vom Kliniker selbst zu erteilenden Einführungsunterrichtes. Der Kliniker hat als propädeutischer Kliniker schon so viel zu unterrichten, dass er froh sein sollte, wenn er entsprechend entlastet wird, ganz abgesehen davon, dass wenigstens der innere Kliniker zugestandenermaassen mit seinem Unterrichtsstoff nicht fertig wird. In den Einführungsunterricht für das Studium der inneren Medizin werden sich also der klinische Pathologe mit dem pathologischen Physiologen und dem pathologischen Anatomen zweckmässigerweise teilen und ersterer den theoretischen Einführungsunterricht im wesentlichen den beiden letzteren überlassen, wozu in der pathologischen Physiologie noch die tierexperimentellen Demonstrationen kommen.

Die pathologische Physiologie als Unterrichtsfach in Deutschland einzuführen, ist auch noch von dem allgemeinen Standpunkt aus wünschenswert, dem Studierenden eine möglichst gute wissenschaftliche Durchbildung zu geben. Von letzterer war auf dem Fakultätentag viel die Rede und ihre Bedeutung ist in der Einleitung des Protokolls sehr richtig mit den Worten gekennzeichnet: „Die praktischen Kenntnisse kann der junge Arzt noch immer nachholen, eine fehlende wissenschaftliche Durchdringung seiner Tätigkeit nie."

Wenn nun, wie zu erwarten ist, der Unterricht in pathologischer Physiologie eingeführt wird, dann ist es aber wünschenswert, dass in diesem Fache auch geprüft wird und zwar wesentlich aus folgenden Gründen: Die Bedeutung eines Unterrichtsfaches schätzt der Student anders ein als der Dozent, denn er betrachtet es von einem anderen Standpunkt aus. Wenn auch die Dozenten der grossen Mehrzahl nach sich in Erkenntnis der grossen Bedeutung der pathologischen Physiologie für einen speziellen Unterricht in diesem Fache entschieden haben, so steht doch erfahrungsgemäss die Mehrzahl der Studenten im allgemeinen auf dem Standpunkt, diejenigen Fächer für die wichtigsten anzusehen, die geprüft werden, was von ihrem Standpunkte aus auch verständlich ist. Dementsprechend genügt es nicht, besonders wenn es sich um ein sogenanntes theoretisches Fach handelt, lediglich in pathologischer Physiologie zu unterrichten, sondern man muss in diesem Fache auch prüfen. Nur dann wird man wirklich das erreichen, was man nach dem Fakultätentag allein durch den Unterricht zu erreichen hofft. Ohne die gleichzeitige Einführung der Prüfung der pathologischen Physiologie würde man, wie die Verhältnisse einmal liegen, nur halbe Arbeit getan haben.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.



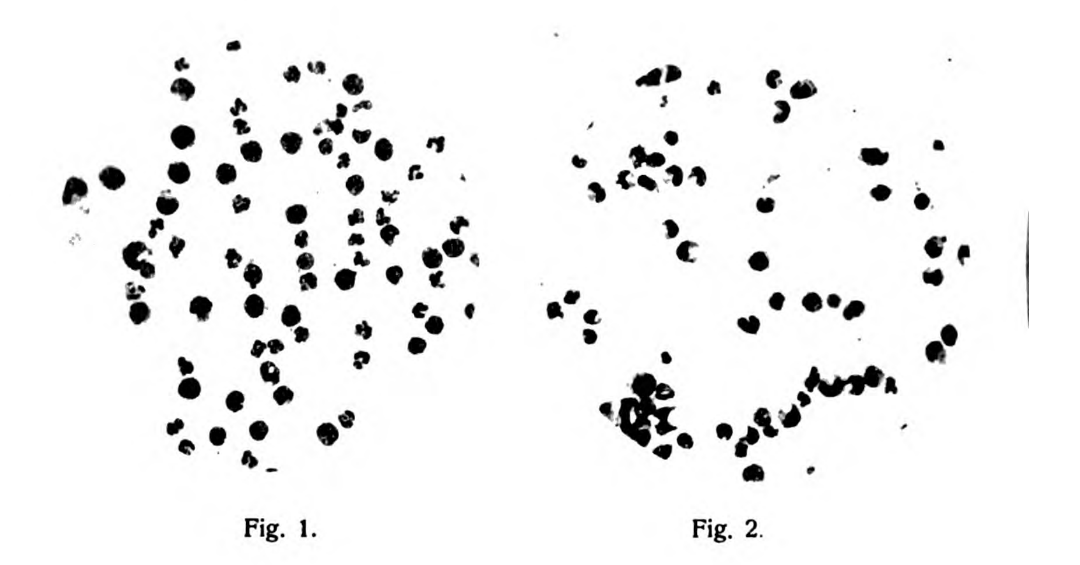


Fig. 1. Fig. 2.

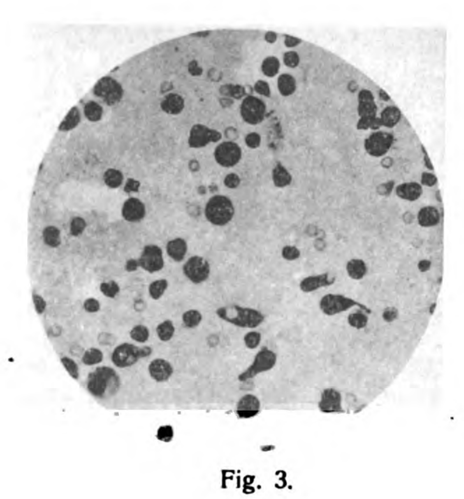


Fig. 3.

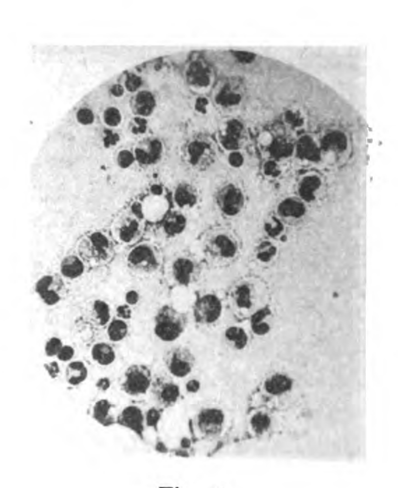


Fig. 4.

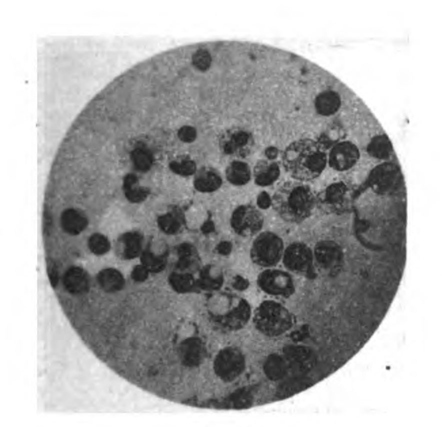


Fig. 5.

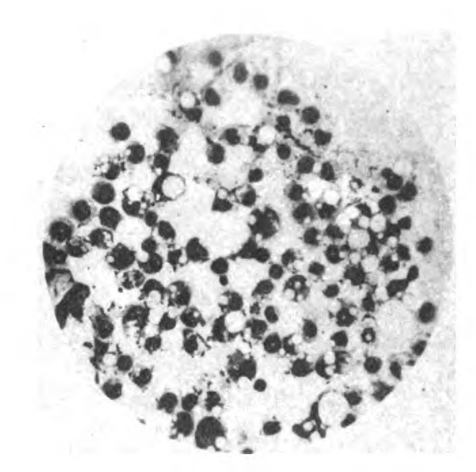


Fig. 6.

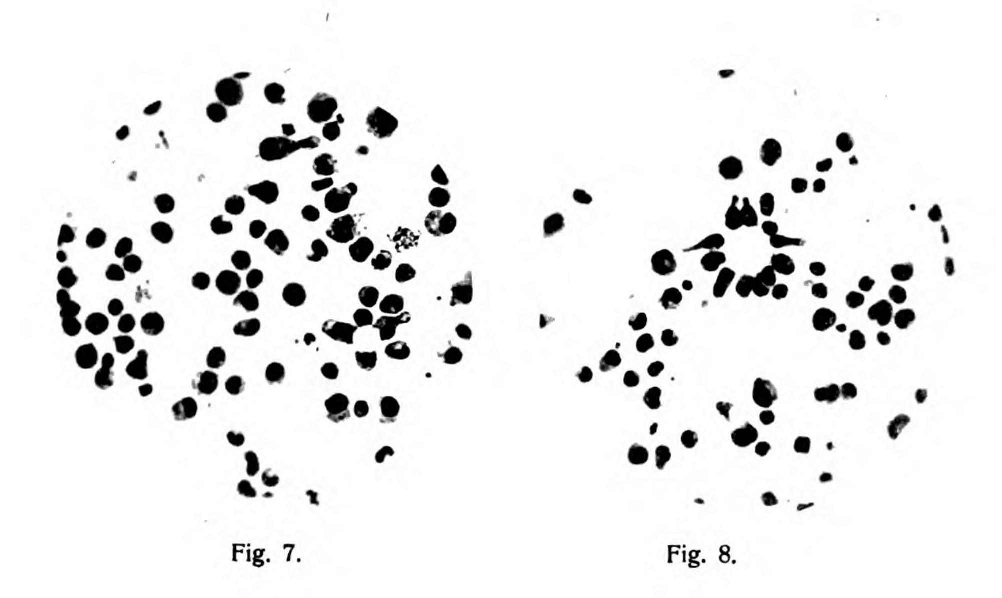


Fig. 7.

Fig. 8.

Lichtdruck Neinert-Hennig, Berlin S. 42

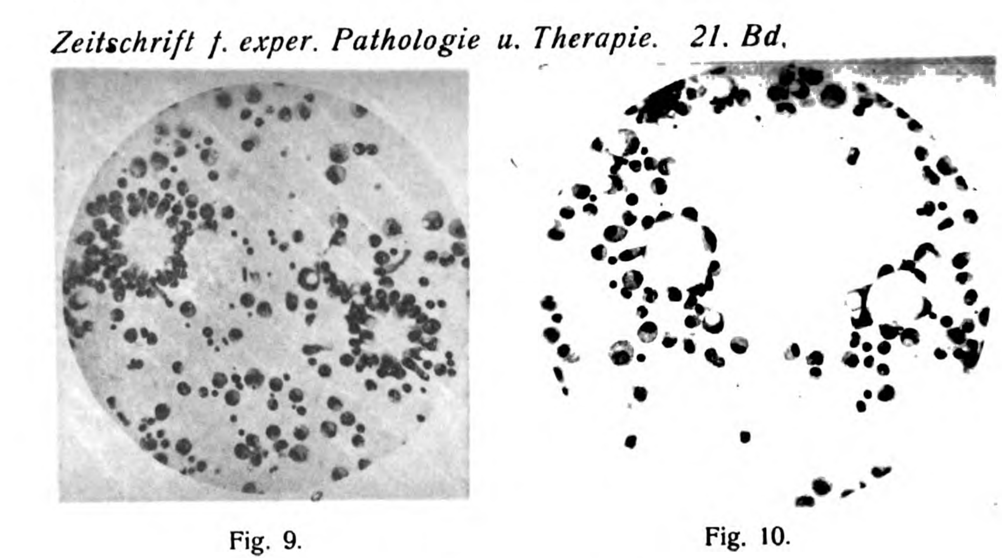


Fig. 9. Fig. 10.

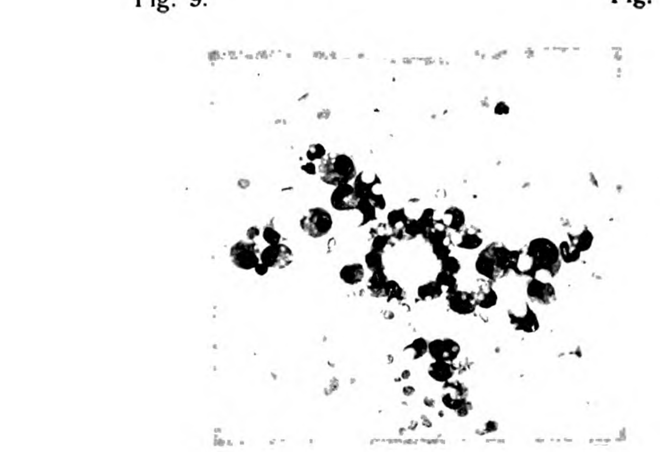


Fig. 11.

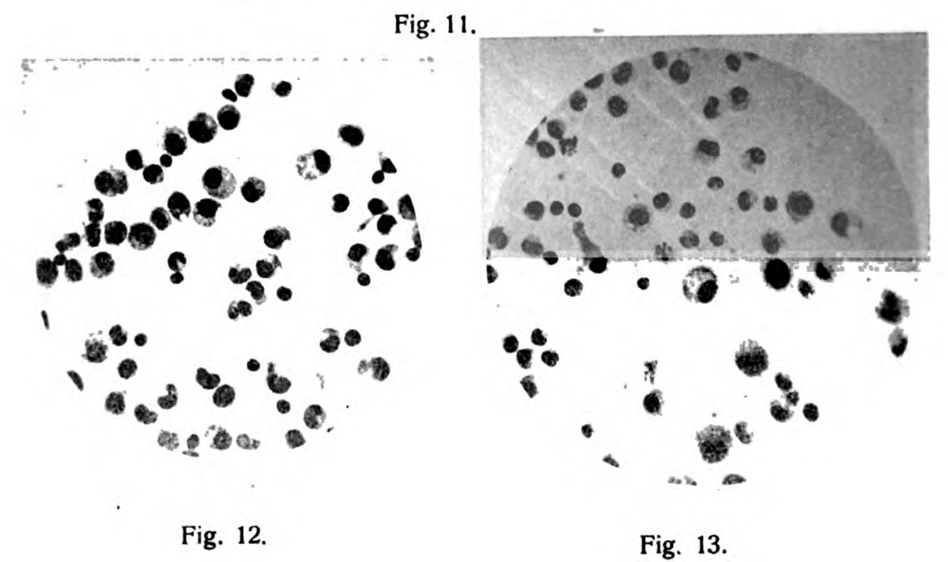


Fig. 12. Fig. 13.

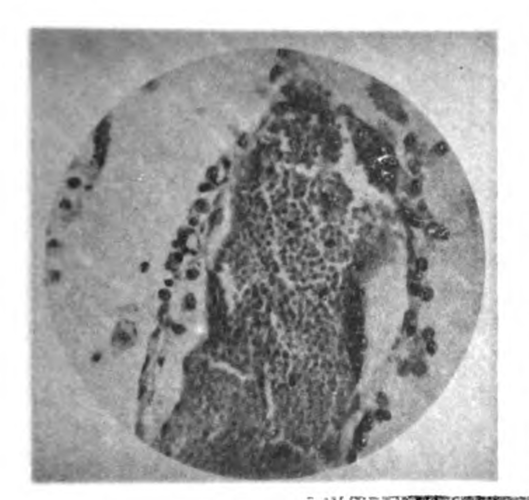


Fig. 14.

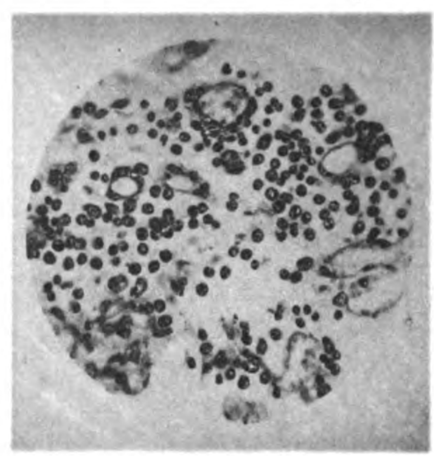


Fig. 15.

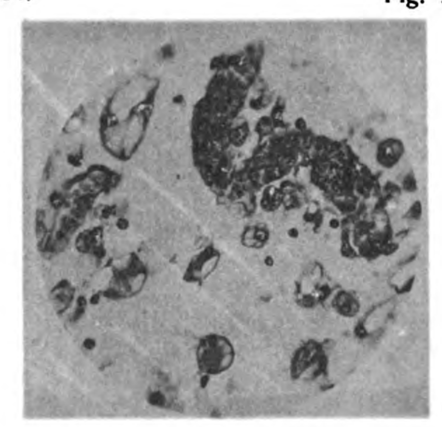


Fig. 16.

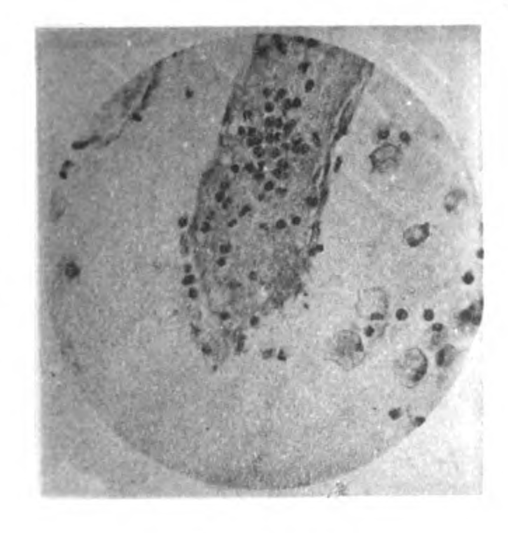


Fig. 17.

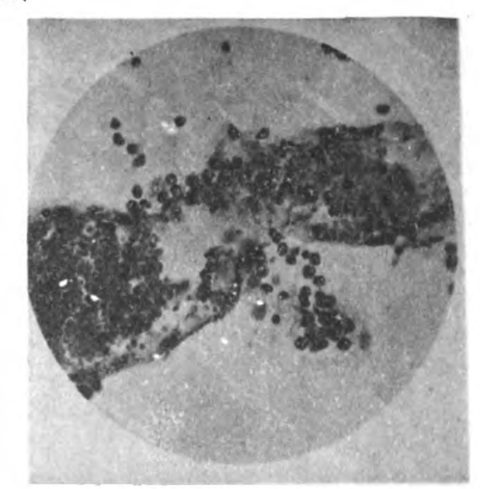


Fig. 18.

Lichtdruck Meinert-Hennig, Berlin S. 42

XXI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau
(Direktor: Geh. Med.-Rat Dr. Pohl).

# Ueber die Wirkungen des Chitenins und Cinchotenins.

Von

**Maria Dauber,** cand. med.

(Mit 3 Kurven im Text.)

Die vielseitigen Wirkungen, die das Chinin auf den menschlichen und tierischen Körper ausübt, haben schon oft die Frage aufkommen lassen, ob diese Wirkungen an das Gesamtmolekül gebunden oder mit einem Teile des Moleküls verknüpft sind.

Für einzelne der Wirkungen ist die Frage beantwortet; so weiss man, dass die symptomatische, fieberwidrige Wirkung des Chinins auch schon dem Chinolin, und zwar in hohem Masse zukommt. Und wenn man andererseits nach allen bisherigen Erfahrungen annehmen muss, dass für die wichtigste der Chininwirkungen, die malariaheilende, das Gesamtmolekül oder mindestens eine ihm ähnliche Konfiguration notwendig ist, so hat doch z. B. R. Hunt[1]) bei P. Ehrlich gezeigt, dass Chininderivate, die die charakteristische Vinylgruppe nicht mehr in ihrem Molekül haben, doch noch niederste Organismen im Reagenzglase, ähnlich wie das Chinin, abzutöten vermögen[2]).

Immerhin ist schon im Hinblick auf selbst einfache Körper mit doppelter Bindung, z. B. das Allylformiat[3]), anzunehmen, dass gerade diese für viele seiner Wirkungen mitbestimmend sein wird. Es war deshalb von Interesse, Chininabkömmlinge, in denen die doppelte Bindung aufgehoben war, zu untersuchen. Durch Reduktion entsteht aus dem Chinin unter Aufhebung der doppelten Bindung das Hydrochinin, dessen zahlreiche Homologe in der Cinchoninreihe von Morgenroth dargestellt und mit denen bedeutsame therapeutische Wirkungen erzielt worden sind. Eine viel weitergehende Veränderung derselben Seitenkette des Chininmoleküls wird durch Oxydation der Vinyl- bis zur Karboxylgruppe erreicht. Im allgemeinen bezeichnet man solche karboxylhaltige Chinin-

1) R. Hunt, Ueber Toxizität einiger Chininderivate. Arch. intern. de pharm. et de thér. T. 12. S. 497.

2) Nach Morgenroth (Berliner klin. Wochenschr., Nr. 3, S. 54) sind einige Chininabkömmlinge ohne doppelte Bindung dem Chinin an trypanozider Wirkung sogar noch überlegen.

3) Piazza, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. 17. S. 318.

alkaloide als „Tenine"[1]). Zwei Körper aus dieser „Tenin"-Reihe, das **Chitenin** und das **Cinchotenin**, von der Formel:

```
              H     H2                                  H     H     H2
CH2 : CH ──── C ──── C              HOOC · CH2  C ──── C ──── C
   ¦          |      |                          ¦      |      ¦
   ¦         CH2     |                          ¦     CH2     ¦
   ¦          |      |                          ¦      |      ¦
   ¦         CH2     |                          ¦     CH2     ¦
   ¦          |      |  HOH                     ¦      |      |  HOH
H2 C ──────── N ──── C · C · C9H5NOCH3    H2 C ──────── N ──── C · C · C9H5NOCH3
                     H                                         H
        Chinin                                   Chitenin[2])
```

boten noch von einem anderen Gesichtspunkte aus Interesse. In ihrem Molekül ist neben dem den basischen Charakter bedingenden N-Atomen eine COOH-Gruppe vorhanden; die Substanz ist also gleichzeitig Base und Säure. Und wenn nun auch organische Säuren meist wenig spezifische pharmakologische Eigenschaften besitzen, so wissen wir doch, dass gerade eine in unser Gebiet gehörende Säure — die **Phenylchinolinkarbonsäure** (Atophan) — eine Ausnahme hiervon macht; sie beeinflusst den Harnsäurestoffwechsel spezifisch.

Die Idee, nachzusehen, ob ein Chinolinderivat, bei dem die COOH-Gruppe nicht direkt am Chinolin, sondern an einem damit verbundenen Kerne hängt, diese Harnsäurewirkung noch besitzt, war ursprünglich die Veranlassung gewesen, die Tenine im hiesigen Institut darzustellen.

Ausserdem habe ich noch einige andere im hiesigen pharmakologischen Institut hergestellte und bisher noch nicht untersuchte Chininderivate pharmakologisch geprüft und will in folgendem darüber berichten.

Das **Chitenin** wurde in derselben Weise, wie dies **Kerner**[3]) und **Skraup**[4]) getan haben, durch Oxydation mit Permanganat dargestellt; es ist in Lauge und Säure gut löslich. Es gibt folgende Reaktionen:

1. die Thalleiochinreaktion ist positiv;
2. ebenso die Erythrochinreaktion[5]);
3. mit Schwefelsäure fluoresziert es stark;
4. in 30—50 proz. Alkohol ist es löslich, in Aether unlöslich;
5. Jodjodkalium gibt einen braunen Niederschlag, **Nessler**'sches Reagens einen weissen;
6. Phosphorwolframsäure gibt ebenfalls einen weissen Niederschlag.

## I.

Chitenin ist bereits früher pharmakologisch untersucht worden. **Kerner**, der erste Darsteller, hat es auch bereits physiologisch untersucht; er findet, dass die $^1/_2$ proz. Lösung die Paramäzien der Heujauche

1) Vgl. **Roscoe-Schorlemmer**, Lehrb. d. organ. Chem. 1901. Bd. 6. S. 223.

2) Das Cinchotenin ist methoxylfreies Chitenin.

3) **Kerner**, Pflüger's Arch. Bd. 3. S. 123.

4) **Skraup**, Annal. d. Chem. u. Pharm. 1879. Bd. 197.

5) Vgl. **Gadamer**, Chem. Toxikologie. S. 627.

mässig, die Spirillen und Vibrionen gar nicht schädigt, die Oxydationswirkung frischen Pflanzensaftes nicht hemmt und die Gaszehrung im Blute nicht erheblich hemmt, die amöboiden Bewegungen der Leukozyten nur in geringem Masse beeinflusst. Frösche vertragen Dosen von mehreren Zentigrammen. Ein Kaninchen, dem er 6,5 g in das Futter gegeben hatte, zeigte keine Intoxikationssymptome (ob es das ganze Futter verzehrt hat, gibt K. nicht an). Im Kot und Harn fand er unverändertes Chitenin wieder[1]). — Morgenroth (l. c.) gibt an, er habe ebenso wie Kerner gefunden, dass durch die Karboxylierung „die Giftigkeit für höhere Tiere auch bei Anwendung allergrösster Dosen verschwindet". Gleichzeitig verliert das Derivat auch jegliche trypanozide Wirkung.

Meine Versuche ergaben in verschiedener Beziehung hiervon abweichende Resultate. Auf manche Infusorien wirkt das Chitenin stark ein; so wurden die im Froschenddarm schmarotzenden Paramäzien durch eine 0,2 proz. neutrale Lösung sofort getötet[2]).

Dagegen besitzt Chitenin die für das Chinin so charakteristische Wirkung auf das Muskelplasma nicht, denn selbst eine 5 proz. Lösung liess zerzupfte Muskeln vom Frosch unbeeinflusst.

Auf die Zirkulation des Frosches wirkt Chitenin in prinzipiell der gleichen Weise wie Chinin, also lähmend ein, z. B. in folgendem Versuch:

Eskulenta, 33 g. Herz frei gelegt.

11 Uhr 13 Min. 6, 6, 6 Pulse in 10 Sekunden.

11 Uhr 14 Min. 0,15 Chitenin in 5 proz. Lösung in den Beinlymphsack.

11 Uhr 19 Min. 5, 6, 6 Pulse in 10 Sekunden.

11 Uhr 22 Min. 6, 6, 6 Pulse in 10 Sekunden.

11 Uhr 25 Min. 5, 5, 5 Pulse in 10 Sekunden.

11 Uhr 45 Min. 6, 6, 6 Pulse in 10 Sekunden.

11 Uhr 46 Min. 2 ccm der 5 proz. Lösung in den Beinlymphsack.

11 Uhr 50 Min. Peristaltik, Herzaktion sehr unregelmässig, ungefähr 6 Herzschläge in 10 Sekunden.

12 Uhr 2 Min. 3, 3, 3 Pulse in 10 Sekunden.

12 Uhr 15 Min. Vollständiger Stillstand, Herz reagiert aber auf mechanischen Reiz mit einer Kontraktion.

Das Herz erholt sich nicht mehr.

Die folgenden Kurven 1a und 1b zeigen den Verlauf einer Vergiftung graphisch. Registrierung des nach Engelmann suspendierten Herzens.

Wie aus den Dosen ersichtlich, ist aber die Wirkung des Chitenins ungleich geringer, als die des Chinins, von dem schon einige Zentigramme genügen, um eine gleiche lähmende Wirkung auf die Zirkulation hervorzubringen.

1) Kerner hatte im Menschenharn nach Chinineingabe neben unverändertem Chinin amorphe Substanzen gefunden, die er als Oxydationsprodukte des Chinins anspricht; das brachte ihn auf den Gedanken, das Chinin mit Permanganat zu oxydieren und das erhaltene Produkt, das er Dihydroxylchinin nennt und das mit Chitenin identisch ist, zu untersuchen.

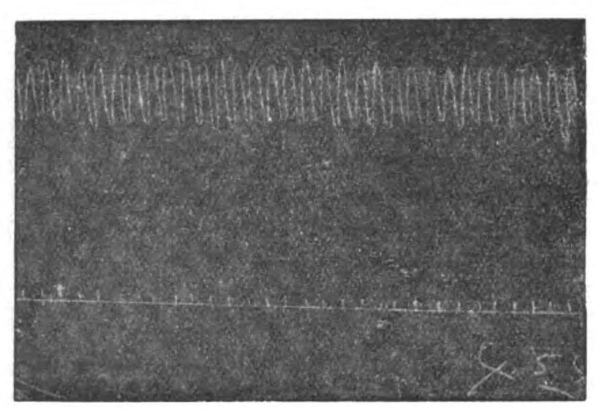
2) Das benutzte Chitenin war natürlich chininfrei — die von mir als Testobjekt genommenen Paramäzien sind darnach empfindlicher gegen das Chitenin als die aus dem Heuinfus, die Kerner anwandte; eine gewisse Wirkung auf Paramäzien hat übrigens ja auch K. gesehen.



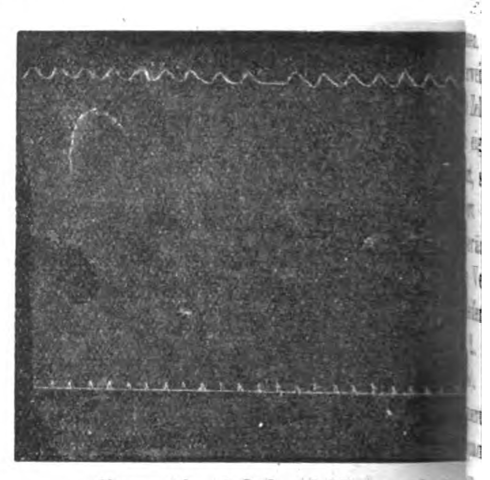


Eine Wirkung auf das Zentralnervensystem war beim Frosch nicht zu sehen.

Ueberraschend war dagegen beim Warmblüter eine speziell die Niere treffende, stark toxische Wirkung, während sonst gerade Schädigungen der Niere nach Alkaloidinjektionen äusserst selten sind; am bekanntesten ist der Fall des Methoxytetrahydrochinolins = Thallin. Chitenin zeigte sich schon in der Dosis 0,2—0,3 g pro Kilogramm subkutan stark giftig, manchmal war die Dosis bereits tödlich. Hat man eine derartige Dosis eingespritzt, so sind zwar die Folgen in den nächsten Stunden recht unbedeutend, von den beim Chinin so ausgeprägten Wirkungen auf das Zentralnervensystem ist auch hier nichts zu sehen, aber meist schon nach einigen Stunden, spätestens am nächsten Tage, enthält der Harn reichlich Eiweiss, häufig auch Blut: in einzelnen Fällen aber sah der Harn wie reines Blut aus[1]).



Kurve 1a. Esculenta, 36 g; Suspension nach Engelmann, normale Herzaktion. — 4 Uhr 54 Min. 2 ccm 5 proz. Chiteninlösung in die Beinlymphsäcke.



Kurve 1b. 1 Std. 10 Min. nach 1a.

Mikroskopisch findet man in ihm hauptsächlich Blutzylinder. Gerade wegen des Auftretens des sogen. Schwarzwasserfiebers nach wiederholter Chinindarreichung bei gewissen Malariaformen erscheint dieses Symptom besonders bemerkenswert und wurde, wie im folgenden beschrieben, genauer untersucht.

Die Niere bietet, besonders wenn der Tod erst nach mehreren Injektionen eingetreten ist, makroskopisch ein recht eigenartiges Bild: sie ist geschwollen, die Kapsel lässt sich leicht abziehen; darunter erscheint die Oberfläche gelblich und übersät mit kleinsten Stippchen, wie gestichelt. Auf dem Durchschnitt erscheint die Rindenzone blassgelblich,

1) Wichtig hierfür ist, dass die Kaninchen sauren Harn ausscheiden. Bei der gewöhnlichen Fütterung mit Rüben und Grünfutter, wo der Harn verdünnt und alkalisch reagierend ausgeschieden wird, bleibt die Nierenwirkung entweder ganz aus oder ist sehr unbedeutend; wir haben hier also ein ähnliches Verhalten der Kaninchenniere, wie gegen Kanthariden und Salizylsäure. Dies erklärt wohl auch, warum in den Versuchen Morgenroth's die Nierenschädigung nicht beobachtet wurde.

manchmal fast wachsartig, das Ganze ist stark hyperämisch, das Mark streifig, zum Teil hämorrhagisch.

Mikroskopisch sieht man folgendes[1]):

1. Akute Vergiftung; Färbung Hämatoxylin-Eosin. Es sind geringe Unterschiede im Grade der Kernfärbbarkeit der Glomeruli einerseits, die gut gefärbt sind, der Harnkanälchen andererseits. Schleifen und Ductus papillares wieder etwas besser; die Unterschiede sind aber sehr gering. Die Glomeruli sind tadellos erhalten; in einigen geringe Zellvermehrung, ganz vereinzelt polymorphkernige Leukozyten. Die Kapselräume sind weit, leer; Kapselepithel flach, erhalten, Kerne gut färbbar. Das Epithel der Harnkanälchen ist mit Ausnahme eines Teiles der Henle'schen Schleifen gequollen, unscharf konturiert, fein granuliert; das Lumen der Kanälchen teilweise erweitert; ganz vereinzelt hyaline Zylinder. Vielfach im Lumen feinfädige bzw. fein zerfallene Gerinnungsmassen. Ductus papillares z. T. weit, Epithel ausgedehnt desquamiert; im erweiterten Lumen Gerinnungsmassen; das erhaltene Epithel gequollen, jede Zelle für sich kugelsegmentartig vorgewölbt, wodurch stellenweise eine eigenartige gewellte Kontur entsteht. Das Stroma ist nicht vermehrt, so gut wie nirgends Andeutung von Entzündungsherden, nur ganz isoliert Gruppen polymorphkerniger Leukozyten. Die Gefässe sind unverändert; Blutgehalt minimal. Fettfärbung ergibt insbesondere feine Verfettung der Epithelien der Tubuli contorti, die Henle'schen Schleifen fast völlig fettfrei. Die Ausfuhrwege sind spärlich verfettet.

2. Subakute Vergiftung (etwa 3 Wochen nach einmaliger starker Dosis). Befund im wesentlichen ebenso; Narben nicht vorhanden. Die Glomeruli sind gut erhalten, die Kanälchen z. T. weit, mit starker Epitheldesquamation. Auch hier sind die Henle'schen Schleifen am besten erhalten. Gefässe normal, Blutgehalt gering.

3. Chronische Vergiftung (etwa 7 Wochen nach einmaliger Injektion von 0,8 Chitenin, die reichlich Eiweiss ausscheiden liess). Nach einigen Tagen verschwand das Eiweiss aus dem Harn, das Tier nahm an Gewicht zu; zu der angegebenen Zeit getötet. Makroskopisch zeigt die Niere das gewohnte Bild: rauhe gestichelte Oberfläche. Der mikroskopische Befund war trotz der „klinischen" Genesung derselbe wie bei 1., z. T. noch ausgesprochener. Die Zellen der Tubuli contorti sind vielfach bis zum völligen Verschluss gequollen, starke Verfettung. Die Abstufung der pathologischen Veränderung wie bei 1.: Tubuli contorti am stärksten, Schleifenschenkel meist nur minimal, stärker im Ductus papillaris. Blutgehalt mässig. Die Glomeruli sind erhalten mit spärlicher Zellvermehrung, Kapselepithel bereits leicht verfettet. Interstitiell an vereinzelten Stellen kleinzellige Elemente (keine polymorphkernige Zellen). Spärlich hyaline Zylinder.

Dieser letztangeführte Versuch und andere ähnliche zeigen, dass durch die einmalige Vergiftung eine starke, auch makroskopisch sichtbare Ver-

1) Die mikroskopischen Präparate und ihre genaue Durchforschung verdanke ich zum grossen Teile Herrn Prof. Hanser.

änderung des Nierengewebes hervorgebracht wird, die auch noch bestehen bleibt, wenn der Harn des Tieres nach einiger Zeit eiweissfrei wird und das Tier „klinisch" vollkommen normal erscheint.

Wie stark die funktionelle Schädigung auch durch nicht sehr hohe Dosen des Giftes ist, zeigten mir Versuche, in denen eine Dosis von 0,5 g Diuretin intravenös, die ja sonst mit Sicherheit starke Diurese hervorbringt, vollkommen versagte, z. B. in folgendem Versuch nach täglicher Fütterung mit Chitenin:

Kaninchen, 1560 g. Am 29. 7. 0,1 g Chitenin per os.
Am 30. 7. 1600 g. Harn kein Eiweiss. 0,1 per os.
Am 31. 7. 1660 g. Harn kein Eiweiss. 0,15 per os.
Am 1. 8. 1660 g. Harn kein Eiweiss. 0,15 per os.
Am 2. 8. 1620 g. Eiweiss? 0,5 per os.
Am 3. 8. 1600 g. Kein Eiweiss. 0,2 subkutan.
Am 3. 8. 1600 g. Kein Eiweiss.
Am 5. 8. 1600 g. Eiweiss positiv. 0,2 subkutan.
Am 6. 6. 1600 g. Eiweiss positiv. 0,2 subkutan.
Am 7. 8. 1600 g. Eiweiss Spur. 0,3 subkutan.
Am 8. 8. 1600 g. Kein Eiweiss. 0,4 subkutan (12 Uhr). 3 Uhr 45 Min. katheterisiert, im Harn reichlich Eiweiss. Bis 4 Uhr 45 Min. 12 ccm Harn. Von 4 Uhr 45 Min. bis 5 Uhr 5 Min. Einlauf von 0,5 Diuretin, gelöst in 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung, in die Ohrvene. Bis 5 Uhr 45 Min. 5 ccm Harn. Nach dem Abbiden sieht man Krampfzustand, besonders in den unteren Extremitäten.
Am 9. 8. 1460 g. Eiweiss stark positiv.
Am 10. 8. 1340 g. Eiweiss Spur.
Am 11. 8. 1200 g.
Am 12. 8. 1200 g. Eiweiss positiv.
Am 13. 8. 1100 g. Eiweiss Spur.
Am 14. 8. 1000 g.
Am 15. 8. früh tot.

Sektion: Lungen o. B. Nierenrinde rauh, wie mit kleinsten Warzen bedeckt, teilweise anscheinend normal. Im Blasenharn kein Eiweiss.

Diese spezifische Wirkung des Chitenins auf die Niere erscheint um so bemerkenswerter, als das sonst ja viel stärker wirkende Chinin in dieser Richtung keine elektive Wirkung hat. In der Literatur [z. B. bei Prior[1])] findet man gelegentlich Angaben, dass nach grossen Dosen Albuminurie eingetreten ist, doch lässt sich diese im ganzen Vergiftungsbilde nebensächliche Erscheinung ohne weiteres als sekundär durch die Zirkulationsschädigung bedingt erkennen, während beim Chitenin die Nierenschädigung das einzig wesentliche Vergiftungssymptom ist, die Zirkulation dagegen wenig leidet (s. weiter unten). Ein eigens in dieser Richtung angestellter Versuch zeigte mir die vollkommene Bedeutungslosigkeit des Chinins für die Kaninchenniere.

Kaninchen, 1280 g. 16. 9. 0,05 g Chinin. bisulfuricum subkutan.
17. 9. 1240 g. 0,5 Chinin subkutan.
18. 9. 1200 g. 0,05 Chinin subkutan. Kein Eiweiss.
19. 9. 1220 g. 0,05 Chinin subkutan. Kein Eiweiss.
20. 9. 1220 g. 0,05 Chinin subkutan. Kein Eiweiss.
21. 9. 1220 g. 0,05 Chinin subkutan. Kein Eiweiss.

1) Pflüger's Arch. Bd. 34. S. 237.



22. 9. 1240 g. 0,1 Chinin subkutan. Kein Eiweiss.
23. 9. 1240 g. 0,1 Chinin subkutan. Kein Eiweiss. Auf Hafer gesetzt.
24. 9. 1220 g. Harn noch alkalisch.
25. 9. 1220 g. Harn sauer. 0,1 subkutan.
26. 9. 1220 g. Kein Eiweiss. 0,15 subkutan.
27. 9. 1220 g. Kein Eiweiss. 0,15 subkutan.
28. 9. 1220 g. Kein Eiweiss.
29. 9. 1220 g. Kein Eiweiss. 0,2 subkutan.
30. 9. 1200 g. Kein Eiweiss.
1. 10. 1140 g. Kein Eiweiss. Auf Grünfutter gesetzt.
6. 10. 1240 g. Auf Hafer gesetzt.
8. 10. 1240 g. Harn sauer.
9. 10. 1240 g. Harn sauer, kein Eiweiss. 9 Uhr 30 Min. 0,4 g Chitenin subkutan.
10. 10. Eiweiss positiv.
11. 10. Eiweiss positiv, nicht sehr stark.
12. 10. Eiweiss positiv.
13. 10. 1060 g. Eiweiss sehr stark positiv, im Harn reichlich rote Blutkörperchen und Blutkörperchenzylinder.
14. 10. 1060 g. Harn blutig.
15. 10. 1060 g. Harn blutig.
16. 10. 1060 g. Harn nicht mehr blutig, Eiweiss Spur.
17. 10. 1060 g. Kein Eiweiss.
24. 10. 1120 g. 0,8 g Chitenin subkutan. Harn am Tag vorher sauer.
25. 10. 1100 g. Harn stark blutig. Am Nachmittag wurde das Tier getötet.

Sektion: Niere sehr stark verändert, Rinde wachsartig blass, gestichelt, Mark hämorrhagisch, streifig.

Die akut tödliche Dosis des Chinins für das Kaninchen liegt bei 0,23 g pro Kilogramm[1]), ich habe demnach in meinem Versuch wiederholt Dosen bis zu $^3/_4$ der tödlichen eingespritzt und doch keine Nierenwirkung gesehen, während später verabfolgtes Chitenin die Niere sofort schwer schädigte.

Der Versuch beweist übrigens auch, dass die Tiere sich auch von einer ziemlich schweren Vergiftung relativ schnell erholen können.

Von Chinin ist bekannt, dass es zum grösseren Teile im Organismus zerstört, zum kleineren unverändert mit dem Harn ausgeschieden wird; in welcher Weise der Abbau erfolgt, ist nicht bekannt. Es war deshalb von Interesse, nachzusehen, wie sich das Chitenin, also ein Oxydationsprodukt des Chinins, in dieser Hinsicht verhält. Der folgende Versuch gibt hierauf Antwort.

Kaninchen, 2100 g. Erhält am 9. 5. 0,4 g Chitenin subkutan.

4 Uhr nachm. Keinerlei Symptome, 10 ccm Harn, kristallinische Niederschläge enthaltend.

Am 10. 5. 81 ccm Harn mit langen, dünnen Nadeln, die sich in Säure mit Fluoreszenz lösen, mit Jodquecksilber-Kalium einen weissen Niederschlag und mit Brom-Ferrizyankalium deutliche Erythrochinreaktion geben.

Reines Chitenin schmilzt bei 285 Grad, eine Mischprobe aus den aus dem Harn ausgefallenen Kristallen und reinem Chitenin bei 286 Grad.

1) Bachem, Therap. Monatsh. 1910. S. 532.



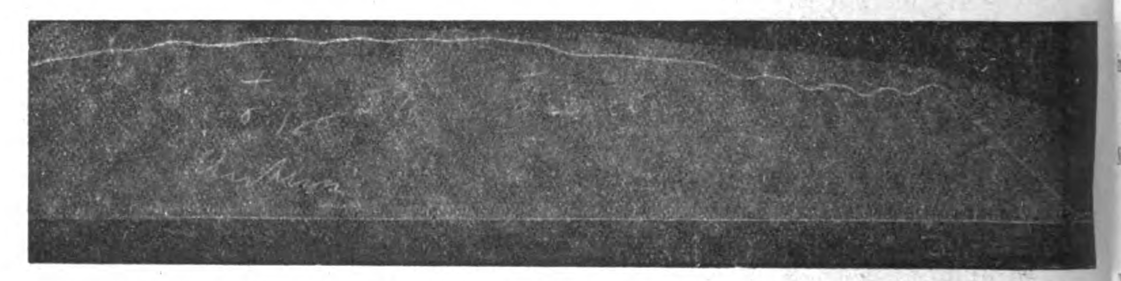
Damit ist bewiesen, dass Chitenin unverändert in den Harn übergeht. Schätzungsweise sind von den eingespritzten 0,4 g etwa 0,15 g unverändert in den Harn übergegangen. Chitenin hat also im Organismus ein ähnliches Schicksal, wie das Chinin; grösstenteils wird es zerstört, ein Teil aber unverändert ausgeschieden.

In dem eben angeführten Versuch war das Tier mit Grünfutter gefüttert worden, der Harn alkalisch und das Chitenin deshalb ohne Giftwirkung auf die Niere. An den folgenden Tagen wurde das Tier nur mit Hafer gefüttert, und als der Harn sauer geworden war, wiederum 0,4 g eingespritzt. Auch hier trat das Chitenin unverändert in den Harn über, trotzdem die Niere schwer geschädigt war.

In Versuchen, in denen Blutdruck und Atmung am Kymographion verzeichnet wurden, zeigte sich, dass selbst Dezigramme von intravenös injiziertem Chitenin keine Wirkung ausübten.

Ich habe auch einige Versuche über das Verhalten des Chitenins auf die glatte Muskulatur angestellt. Am Läwen-Trendelenburg'schen Präparat war keine wesentliche Wirkung zu sehen.

Auch am isolierten Kaninchendarm war keine deutliche Wirkung zu erzielen, dagegen wirkte es auf den isolierten Uterus — analog dem Chinin[1]) — stark erschlaffend, wie Kurve 2 zeigt.



Kurve 2. Meerschweinchenuterus; bei den + 0,1 und 0,265 proz. Chiteninlösung in die Suspensionsflüssigkeit.

## II.

Chinin ist Methoxycinchonin; ich habe deshalb auch die Muttersubstanz des Chinins, das Cinchonin, in seinem Oxydationsprodukt, dem Cinchotenin, von der Formel:

```
          H      H
HOOC · C ——— C ——— CH₂
       |     |      |
       |    CH₂     |
       |     |      |
       |    CH₂     |
       |     |      |     HOH
  H₂ C ——— N ——— C · C · C₉H₆N
```

untersucht. Dasselbe wurde, wie das Chitenin, durch Oxydation des Cinchonins mit Permanganat nach den Vorschriften von Skraup hier im Laboratorium, später in den Chemischen Werken Grenzach dargestellt.

1) Siehe bei Biberfeld, Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 79. S. 371.

Das Cinchotenin war nun im Gegensatz zum Chitenin sehr viel weniger wirksam.

Cinchotenin löst sich leicht in Alkali; die von mir benutzten Lösungen reagierten schwach alkalisch.

Cinchotenin hat noch folgende Eigenschaften: die Kristalle bräunen sich bei 250 Grad, in 96 proz. heissem Alkohol und Chloroform ist es löslich, in Aether unlöslich. Die wässerigen Lösungen geben folgende Reaktionen:

1. Chlorwasser + Ammoniak (Thalleiochinreaktion) schwach grünlich.
2. Die Bromferrozyanreaktion (Erythrochinreaktion) gibt das Cinchotenin nicht.
3. Die allgemeinen Alkaloidfällungsmittel, Jodquecksilber, Jodjodkalium, Phosphorwolframsäure, Pikrinsäure, geben auch mit Cinchotenin Fällungen.

Die 0,2 proz. Lösung war gegen die Infusorien aus dem Froschdarm unwirksam, die 1 proz. Lösung tötete sie nach kurzer Zeit.

Beim Frosch braucht man, um Vergiftungserscheinungen hervorzurufen, noch viel grössere Mengen, als beim Chitenin, und auch dann sind die Vergiftungserscheinungen wenig charakteristisch, wie folgender Versuch zeigt:



Eskulenta, 40 g. Am 17. 10. 1919, 11 Uhr 55 Min., 4 ccm der 10 proz. Lösung in die verschiedenen Lymphsäcke eingespritzt.

12 Uhr 10 Min. Bewegungen weniger lebhaft, ungeschickt.

12 Uhr 15 Min. Das Tier kann sich aus der Rückenlage nicht mehr aufrichten. Nachmittags tot.

Eine Muskelwirkung kommt auch diesem Chininderivat nicht zu.

Wie gering diese Wirkung des Cinchotenins auf das Herz ist, kann man aus einem Versuch entnehmen, in dem zuerst die 0,1 proz. Lösung und dann stärkere Konzentrationen bis zu 1 pCt. in das isolierte Froschherz gebracht werden, ohne dass auch diese starke Konzentration mehr als eine geringe Abnahme der Frequenz und der Amplitude hervorbrachte.

Auch beim Warmblüter war zu konstatieren, dass das Cinchotenin wenig giftig ist. So habe ich ein Kaninchen über drei Wochen lang mit Dosen von 0,1 bis schliesslich 1 g gefüttert, ohne dass auch nur das Gewicht abnahm; gelegentlich war wohl mal eine Spur Eiweiss im Harn vorhanden, doch verschwand dieses schwache Reizsymptom sehr bald, trotzdem weiter gefüttert wurde.

Wie eingangs erwähnt, war der ursprüngliche Gedanke für die Neuaufnahme der Chiteninuntersuchung der gewesen, dass in diesem Alkaloid ein Körper vorliegt, der in gewissem Sinne als Karbonsäure dem Atophan vergleichbar ist. Eine Untersuchung, ob ihm eine Wirkung auf den Harnsäurestoffwechsel zukommt, verbot sich aber wegen seiner Giftigkeit, da ja eine solche Untersuchung exakt nur am Menschen ausführbar ist. Beim Cinchotenin dagegen entfällt dieses Bedenken, und es werden daher mit ihm zwei Versuche bei purinarmer, konstant zusammengesetzter Nahrung angestellt:





| | 1. Versuch | | | 2. Versuch | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Harnmengen | N | Harnsäure | Harnmengen | N | Harnsäure |
| 1. Normaltag . . . | 1310 | 10,11 | 0,4325 | — | — | — |
| 2. Normaltag . . . | 1450 | 12,61 | 0,527 | 840 | 6,82 | 0,299 |
| 1. Versuchstag . . (2 g Cinchotenin) | 1080 | 10,55 | 0,494 | 2500 | 6,26 | 0,223 |
| 2. Versuchstag . . | — | — | — | 7920 | 7,53 | 0,315 |

Wie die Tabelle zeigt, war keine harnsäuretreibende Wirkung zu sehen.

Versuche, mit Cinchotenin die Fiebertemperatur beim Menschen zu beeinflussen, gaben kein konstantes Resultat. Das Präparat ist also klinisch unbrauchbar.

Neben dem Chitenin ist im Institut noch das Chitenidin $C_{19}H_{22}N_2O_4$ aus Chinidin hergestellt[1]) worden. Es stand mir davon nur die gesättigte Lösung zur Verfügung, und diese war sowohl am Kaltblüter wie am Warmblüter unwirksam.

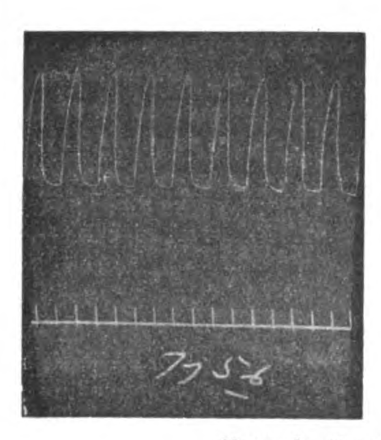
Die eigenartige Veränderung, die die Wirkung der Phenylchinolinkarbonsäure durch Hydrierung erfährt[2]), machte es wünschenswert, auch die Chininkarbonsäuren, die Tenine, in reduzierter Form zu untersuchen. Von ihnen stand mir das Reduktionsprodukt des Cinchotenins (von den Chemischen Werken Grenzach dargestellt) zur Verfügung.

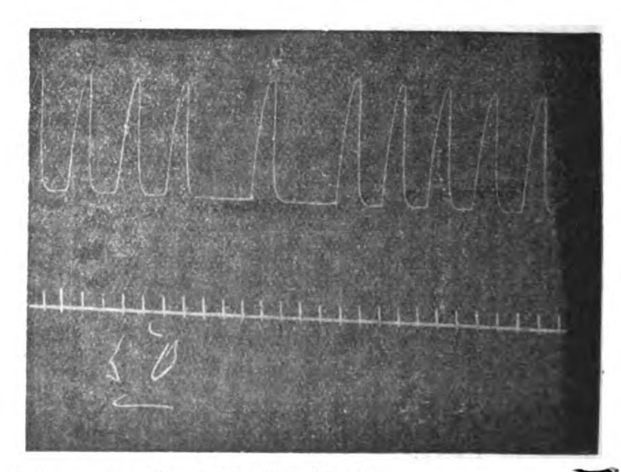
Dieses reduzierte Cinchotenin, das ich meist in schwachsaurer Lösung verwandte, ist am Kaltblüter ziemlich stark wirksam und auch am Warmblüter nicht unwirksam. Als Beispiel führe ich folgenden Versuch an:

Eskulenta, 29 g. Erhält 10 Uhr 42 Min. 0,075 g in den Kehllymphsack.

11 Uhr. Keine Atembewegungen mehr, auch die spontanen Bewegungen sind eingestellt und der Buckelreflex sehr stark positiv. Etwas später sieht man allgemeine Reflexübererregbarkeit.

11 Uhr 15 Min. Beim Versuch, das Tier umzudrehen, allgemeiner Tetanus. An den Tetanus schliesst sich ein Stadium mit kurzen, regelmässigen Krampfstössen an,





Kurve 3. Esculentaherz an der Straub'schen Kanüle.
a) normal. b) 54 Min. nach Einbringen der 1 proz. Lösung von Hydrocinchotenin.

1) Siehe Roscoe-Schorlemmer, Bd. 6. S. 223.

2) Pohl, Zeitschr. f. experim. Path. u. Ther. Bd. 19. H. 2.

die spontan und auf Berührung auftreten. Etwa 1 Stunde nach der Injektion tritt eine schlaffe Lähmung ein, die, wie Ischiadikusreizung zeigt, rein zentral ist.

Die Zirkulation wird nicht beeinflusst, wie auch der Versuch am isolierten Eskulentenherz lehrt (Kurve 3).

Bei einem Kaninchen trat nach der subkutanen Injektion von 0,4 g leichte Stupor ein, das Tier zeigt deutliche Benommenheit und am nächsten Tage enthielt der Harn etwas Eiweiss. Das Tier wird nun auf Hafer gesetzt und erhält, als der Harn sauer war, neuerdings eine Injektion von 0,5 g. Im Harn wird Eiweiss ausgeschieden, das Tier erscheint schwer geschädigt, es frisst nicht und reagiert schlecht auch auf starke Berührung. Nach einigen Tagen jedoch verlieren sich alle krankhaften Symptome. — Dass auch beim Warmblüter die Zirkulation wenig betroffen wird, zeigte mir ein Versuch, in dem ein Kaninchen von 1800 g erst 0,3 g, dann 0,2 g intravenös injiziert wurden, ohne dass an der Blutdruckkurve eine Veränderung erkennbar war, auch die Atmung änderte sich nicht.

## III.

Ferner habe ich noch das Cinchen[1]) von der Formel:

$$C_9H_6N \cdot C_{10}H_{14}N = C_{19}H_{20}N$$

untersucht. Obwohl es chemisch aus der Reihe der „Tenine" herausfällt, mögen die Resultate hier erwähnt werden. In der Literatur existiert über diesen Körper nur die Angabe der ersten Darsteller W. König's und M. Höppner's[2]), dass nach den Versuchen von Tappeiner die Desoxybasen der Chinaalkaloide (des Chinins, Conchinins, Cinchonidins und Cinchonins) für Frösche, Mäuse, Meerschweinchen etwa zehnmal so stark giftig sind, wie die zugehörigen Muttersubstanzen. — Meine Versuche hatten folgendes Resultat:

Beim Frosch hat das Cinchen schon in kleinen Dosen eine schwere Schädigung des Zentralnervensystems, anfänglich Reizerscheinungen, dann Lähmung, zur Folge. Als Beispiel führe ich folgende Versuche an:

I. Eskulenta, 30 g. Erhält 11 Uhr 30 Min. 0,01 g Cinchen in den Kehllymphsack.

11 Uhr 37 Min. Uebererregbarkeit, beim Springversuch kurzdauernder Tetanus. Atmung hat vollständig aufgehört.

12 Uhr. Total gelähmt. Auf Berührung kurzer Stoss, Herz schlägt kräftig, ebenso am Nachmittag. Am nächsten Tag ist das Tier tot.

II. Eskulenta, 28 g. Erhält 12 Uhr 7 Min. 0,005 g subkutan.

12 Uhr 11 Min. Krötenartiges Kriechen, seltene Atmung.

12 Uhr 15 Min. Atmung hat vollkommen aufgehört, das Tier reagiert aber auf jeden Reiz mit starkem Buckelreflex, Irradiation der Reflexe, am Nachmittag der gleiche Zustand, am nächsten Morgen Erregbarkeit noch gesteigert.

Am folgenden Tag ist das Tier tot.

Am dekapitierten Frosch konnte ich zeigen, dass das Alkaloid auf das Rückenmark wirkt:

Eskulenta, 40 g. Dekapitiert 12 Uhr 15 Min. 0,015 g Cinchen in den Beinlymphsack.

12 Uhr 27 Min. Uebererregbarkeit.

12 Uhr 30 Min. Typische Nikotinstellung. Am Nachmittag Tetanus.

Am anderen Morgen ist das Tier tot.

1) Siehe Roscoe-Schorlemmer, Bd. 6. S. 193.

2) B. B. 1898. S. 2358.



In dem Versuch II am intakten Tier tötete 0,005 g einen 28 g schweren Frösch nach zwei Tagen; man kann daher diese Dosis als kleinste eben tödliche annehmen. Nach Bochefontaine[1]) braucht man vom Chinin für einen 30 g schweren Frosch 0,025 g, also das Fünffache meiner Cinchendosis. Bei den kleinen Mengen ist die Abweichung von dem Tappeiner'schen Resultate nicht erheblich.

Auch am Kaninchen erwies sich das Cinchen als sehr stark wirksam. Im Kymographionversuch bewirkte 0,01 g intravenös bei einem Kaninchen von 1600 g eine tiefe Drucksenkung und Verflachung der Atmung, die bald wieder normalen Verhältnissen Platz machte. Eine dann gemachte Injektion von 0,025 g brachte das Herz sofort zum Stillstand und lähmte die Atmung. — Ein Versuch am Läven-Trendelenburg'schen Froschpräparat fiel folgendermassen aus:

Trendelenburg'sches Präparat, Eskulenta; Durchspülung unter 35 cm Druck.

| | |
|---|---|
| 11 Uhr 3 Min. | 6, 6, 6 in 10 Sekunden. |
| 11 Uhr 5 Min. | 6, 6, 7 in 10 Sekunden. |
| 11 Uhr 8 Min. | 6, 6, 6 in 10 Sekunden. |
| 11 Uhr 9 Min. | 1 ccm der 1 proz. Lösung. |
| 11 Uhr 10 Min. | 4, 4, 4 in 10 Sekunden. |
| 11 Uhr 13 Min. | 4, 4, 4 in 10 Sekunden. |
| 11 Uhr 17 Min. | 4, 4, 5 in 10 Sekunden. |
| 11 Uhr 19 Min. | 4, 4, 4 in 10 Sekunden. |
| 11 Uhr 25 Min. | 1 ccm einer 2,5 proz. Lösung. |
| 11 Uhr 26 Min. | 4, 3, 4 in 10 Sekunden. |
| 11 Uhr 27 Min. | 4, 4, 4 in 10 Sekunden. |
| 11 Uhr 28 Min. | 4, 4, 5 in 10 Sekunden. |
| 11 Uhr 30 Min. | 5, 5, 6 in 10 Sekunden. |
| 11 Uhr 31 Min. | 5, 6, 6 in 10 Sekunden. |

Darnach beruht die Drucksenkung im Kymographionversuch nicht auf einer peripheren Gefässerschlaffung, ist also wohl als durch Schädigung des Herzens und des vasomotorischen Zentrums bedingt, aufzufassen. — Auch am isolierten Darm und am Uterus des Kaninchens war keine deutliche Wirkung des Cinchens auf glatte Muskulatur zu sehen.

## Zusammenfassung.

Chitenin besitzt eine spezifische Wirkung auf die Niere des Kaninchens, bei geeigneter Fütterung wird diese in eigenartiger Weise schwer geschädigt. Die parasitizide Wirkung des Chinins ist beim Chitenin nur in sehr abgeschwächtem Masse vorhanden, die Wirkungen auf das Zentralnervensystem und die Zirkulation gehen dem Chitenin fast ganz ab, auf den isolierten Uterus wirkt es erschlaffend.

Cinchotenin ist für Warm- und Kaltblüter fast vollständig ungiftig. Eine Wirkung auf den Harnsäurestoffwechsel besitzt es nicht. — Reduziertes Cinchotenin ist etwas giftiger.

Cinchen ist für Kalt- und Warmblüter sehr stark giftig.

1) Bochefontaine, Toxizität des Chinins und des Cinchonins. Compt. rend. de la soc. acad. Paris. T. 96. p. 503.



XXII.

Aus dem pathologisch-physiologischen Institut der Universität Cöln
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. H. E. Hering).

# Kammeralternans und Häufigkeit des Herzschlages.
## (Latenter und manifester Alternanszustand.)

Von

Dr. **Eberhard Koch**,
Assistenten am Institut.

(Mit 2 Abbildungen und 15 Kurven im Text.)

Es gilt als eine allgemein bestätigte Tatsache, dass der Herzalternans besonders oft und häufig auftritt bei einer hohen Schlaghäufigkeit[1]).

Um diese Beziehung zwischen dem Kammeralternans und der Häufigkeit des Herzschlages, die im Wesen des Alternans begründet ist, genauer zu kennzeichnen, hat H. E. Hering den Begriff des Alternanszustandes eingeführt[2]). Hierunter ist jene Zustandsänderung zu verstehen, die, „wenn sie genügend stark ist, allein den Alternans hervorrufen" kann; ist sie „aber nur gering, dann tritt der Alternans erst bei Erhöhung der Schlagfrequenz ein"[2]). So lässt sich ein manifester Alternanszustand graduell unterscheiden von einem latenten Zustande oder der Alternansdisposition[3]).

Eine planmässige Untersuchung der Beziehung zwischen Alternans und Schlaghäufigkeit ist aber erst möglich geworden, seitdem Verfahren bekannt sind, bei denen man es in der Hand hat, mit der Sicherheit physiologischer Versuche an der Kammer des Froschherzens einen Alternans zu gegebener Zeit und in wechselnder Stärke hervorzurufen.

### 1. Herzalternans durch Abkühlen der Kammerspitze[4]).

Man bedient sich hierzu zweckmässig folgender Versuchsanordnung[5]):

Das herausgeschnittene schlagende Froschherz wird an der Vorhof-Kammergrenze beiderseits durch eine kleine Klemme gefasst und in einen

1) Th. W. Engelmann, Pflüger's Archiv. 1896. Bd. 62. S. 553. — F. Volhard, Münchener med. Wochenschr. 1905. Nr. 13. S. 592. — J. Rihl, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906. Bd. 3. S. 284. — D. v. Tabora, Münchener med. Wochenschrift. 1908. Nr. 14. S. 720. — H. E. Hering, ebenda. Nr. 47. S. 2429. — Derselbe, Zeitschr. f. ärztl. Fortbild. 1913. Nr. 8. S. 9. — H. v. Hoesslin, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1914. Bd. 114. S. 29. — S. de Boer, Zentralbl. f. Physiol. 1915. Bd. 30. S. 150. — H. Straub, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1917. Bd. 123. S. 404.

2) H. E. Hering, Verhandl. d. 22. Kongr. f. inn. Med. 1906. S. 162.

3) Derselbe, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1911. Bd. 10. S. 20.

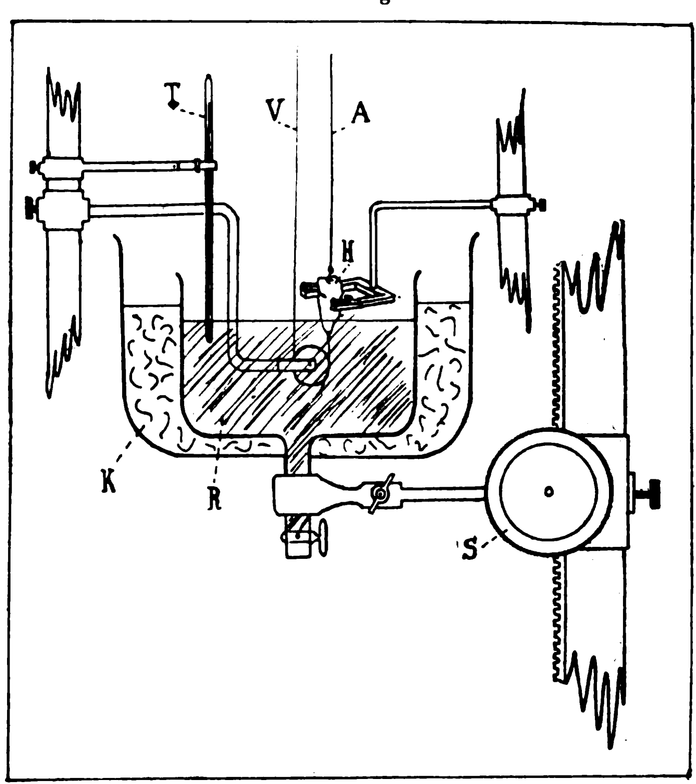
4) Näheres hierüber: E. Koch, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1920. Bd. 21.

5) Nach G. N. Stewart, Journ. of Phys. 1892. Vol. 13. p. 59.



feststehenden U-förmigen Bügel gespannt. Die beiden Herzabteilungen werden getrennt so verzeichnet, dass der Faden bei der Vorkammer unmittelbar nach oben zum Schreibhebel führt, während er bei der nach unten gerichteten Kammer über eine Rolle geleitet wird. An einem anderen, für sich stehenden Gestell ist ein Gefäss mit doppelter Wandung angebracht und durch eine Schraube in der Höhe verstellbar. Und zwar derart, dass der Behälter über das mit der Verzeichung in Zusammenhang stehende Gestänge geschoben werden kann, ohne dies durch Berühren zu erschüttern. Das mittlere Gefäss wird mit Ringer'scher Lösung

Abbildung 1.




H = Froschherz; V = Faden zum Schreibhebel der Kammer; A = Faden zuu Schreibhebel des Vorhofes; R = Gefäss mit Ringer'scher Lösung; K = Kältemischung; S = Schraube zur Höhenverstellung des Behälters; T = Thermometer.

gefüllt, die durch Umgeben mit Kältemischung auf eine gewünschte, am Thermometer ablesbare Temperatur gebracht wird. — So ist es möglich, die Kammer in wechselnder Stärke und Ausdehnung abzukühlen.

Wie sich nun ein solcher Versuch gestaltet, zeigt Kurve 1: Hier gibt die erste Marke den Augenblick an, wo das Spitzendrittel der Kammer in die auf 3° C. abgekühlte Flüssigkeit eintaucht. Die Folge ist, dass die Hebelausschläge kleiner werden, wobei sich die Fusspunkte von der diastolischen Höhenlage erheben[1]). Bringt man nun an den Sinus eine weiche Pinselspitze mit Ringer'scher Lösung von 30—35° C. (zweite

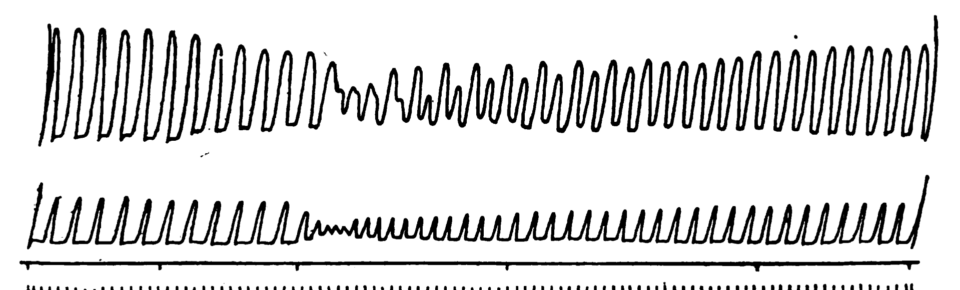
1) Näheres hierüber: E. Koch, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1920. Bd. 21.



Marke), so tritt mit dem Häufigerwerden der Schläge an der Kammer ein Alternans auf. Kühlt man dann in der gleichen Weise den Sinus ab (dritte Marke), so verschwindet der Alternans wieder, wenn die Schläge seltener werden. Die Hebelausschläge erreichen aber erst wieder allmählich ihre ursprüngliche Grösse, wenn die Kammer nicht mehr in die abgekühlte Flüssigkeit taucht (vierte Marke).

Bei dieser Reihenfolge würden die beiden Uebergangsstufen: einerseits vom Eintauchen der Kammer bis zum Auftreten des Alternans und andererseits vom gerade verschwundenen Alternans bis etwa zum Austauchen der Kammer, die Alternansdisposition (im Hering'schen Sinne) darstellen. Die Vorgänge während dieser Vor- und Nachstufe können als Spiegelbilder betrachtet werden: was von dem einen gesagt wird, gilt in entgegengesetztem Sinne von dem anderen. Das Wesentliche bei beiden ist eine Hyposystolie, die sich in diesem Falle auf einen Teil der Kammer beschränkt.

Kurve 1[1]).



Versuch 83, II. 18° C Zimmertemperatur. Rana temp., weibl., 50 g. — 9 Uhr 45 Min.: Suspension in der abgebildeten Weise. — 10 Uhr 06 Min.: 1. Marke: Spitzendrittel von V in Ringerlösung von 3° C. — 2. Marke: Erwärmen des Sinus mit Ringerlösung von 35° C. — 3. Marke: Abkühlen des Sinus mit Ringerlösung von 3° C. — 4. Marke: V taucht aus Ringerlösung heraus.

Die Dauer der Vorstufe ist davon abhängig, wie schnell die Schädigung einen Teil der Fasern so stark verändert, dass diese sich nur an jedem zweiten Schlage beteiligen. Sobald eine solche alternierende partielle Asystolie vorliegt, erscheint der Alternans.

Dabei lässt sich gut beobachten, dass die Schlaghäufigkeit um so höher werden muss, bis es zum Alternans kommt, je weniger stark man abkühlt. Man kann also sagen, dass „der Alternans eine um so stärkere Zustandsänderung des Herzens" anzeigt, „bei je niederer Frequenz er auftritt"[2]). Es lassen sich „Frequenz und Alternanszustand als zwei Faktoren betrachten, deren Produkt der Alternans ist und die deshalb hinsichtlich dieses Produktes quantitativ in reziprokem Verhältnis zueinander stehen. Das heisst: je stärker die Alternansdisposition ist, bei

1) Alle Kurven sind von links nach rechts geschrieben. Wenn zwei Kurven übereinander gezeichnet sind, entspricht die obere der Kammer, die untere dem Vorhofe. Der Zeitschreiber gibt 1 Sekunde an.

2) H. E. Hering, Verhandl. d. 22. Kongr. f. inn. Med. 1906. S. 163.



um so geringerer Frequenz kommt es zu manifestem Alternans und umgekehrt" [1]).

Wenn nun die Schädigung sehr schnell und stark erfolgt, so muss es möglich sein, dass trotz gleichzeitiger Abnahme der Schlaghäufigkeit ein Alternans erscheint[2]). Dies zeigt die zweite Kurve: Hier ist wieder durch Abkühlen des Spitzendrittels die Kammer in einen latenten Alternanszustand versetzt worden. Infolge der Kälte werden dabei die Schläge allmählich seltener. Trotzdem aber erscheint ein Alternans (bei ×), weil die Kältewirkung so stark ist, dass dadurch die Abnahme der Schlaghäufigkeit ausgeglichen wird.

An dieser Kurve ist auch zu sehen, dass es eine gewisse Schlaghäufigkeit gibt, bei der ein vorliegender Alternans am deutlichsten ist, d. h. die beiden Erhebungen verhältnismässig möglichst grosse Höhenunterschiede zeigen. Diese Stufe lässt sich so kennzeichnen, dass die Schläge einerseits selten genug sind, um die grossen Erhebungen umfangreich zu gestalten, andererseits aber noch gerade häufig genug, dass möglichst viele geschädigte Fasern bei jedem zweiten Schlage ausfallen.

So erhält man denn auch die schönsten Kurven, wenn man zunächst das ganze Herz durch Betropfen mit kalter Ringer'scher Lösung so lange abkühlt, bis die Kontraktionen selten und möglichst gross geworden sind, und erst dann die Spitzenhälfte der Kammer in Ringer'scher Lösung von etwa 3° C eintauchen lässt (Kurve 3).

Nimmt bei bestehendem Alternans die Schlaghäufigkeit ab, so wachsen die kleineren Erhebungen in dem Masse, wie sich immer weniger Fasern nur jedes zweite Mal zusammenziehen; sobald sich wieder alle Fasern an jedem Schlage beteiligen, ist der Alternans verschwunden (Kurven 1 und 2). Dann sind aber die gleich hohen Erhebungen im allgemeinen etwas niedriger als die grösseren zur Zeit des Alternans. Dies ist wohl so zu erklären, dass die vorher bei jedem zweiten Schlage ausfallenden Fasern jetzt häufiger, mithin weniger umfangreich schlagen. Wenn aber die Schläge bedeutend seltener werden, so kann die Hubhöhe auch noch wachsen.

Wird die Stufe, wo der Alternans am deutlichsten ist, andererseits dadurch überschritten, dass die Schlaghäufigkeit grösser (oder die Schädigung entsprechend stärker) wird, so nehmen sowohl die grösseren wie die kleineren Erhebungen ab (Kurven 1 und 2). Die kleineren Erhebungen beginnen dabei von einem verhältnismässig immer höheren Fusspunkte[3]), da die Kontraktionsdauer der sich nur jedes zweite Mal kontrahierenden Fasern im Verhältnis zu der grösser werdenden Schlaghäufigkeit immer mehr in die Länge gezogen wird. Die kleinere Erhebung ist zuletzt nur noch als leichte Ausbuchtung im abfallenden Schenkel der grösseren zu erkennen (Kurven 1 und 4).

---

1) B. Kisch, Der Herzalternans. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1920. Bd. 19.

2) O. Adler, Arch. f. exper. Pathol. u. Ther. 1907. Bd. 56. S. 226.

3) Schematische Darstellung: E. Koch, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1920. Bd. 21.



Kurve 2.

Versuch 82, II. 16,5 ° C Zimmertemperatur. Rana temp., weibl., 45 g. 9 Uhr 10 Min.: Suspension in der abgebildeten Weise. 9 Uhr 18 Min.: Erwärmen des Sinus mit Ringerlösung von 35 ° C. Kein Alternans! (Kurve 2.) 9 Uhr 20 Min.: 1. Marke: Spitzendrittel von V in Ringerlösung von 2 ° C. — 2. Marke: Erwärmen des Sinus mit Ringerlösung von 35 ° C. Alternans! — (Kurve 3.) 9 Uhr 50 Min.: Betropfen des ganzen Herzens mit Ringerlösung von 3 ° C. Dann Spitzenhälfte von V in Ringerlösung von 3 ° C. — Marke: Abkühlen des Sinus mit Ringerlösung von 3 ° C. — (Kurve 6.) 11 Uhr: V ganz in Ringerlösung von 4 ° C. — Marke: Erwärmen des Sinus mit Ringerlösung von 33 ° C. Kein Alternans! Vs-Ausfälle.

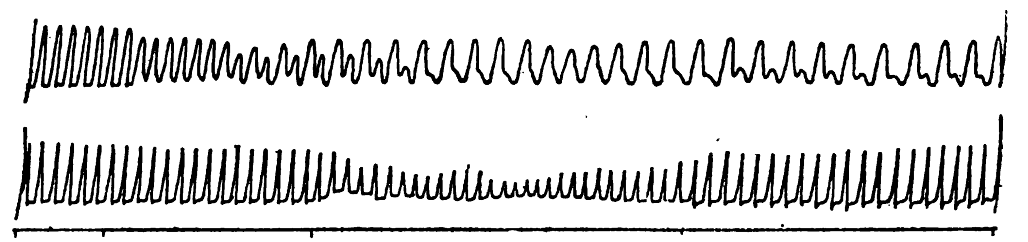
Kurve 3.

Siehe Angaben zu Kurve 2.

Werden die Schläge nun noch häufiger, so entsteht ein **ganz unregelmässiges Kurvenbild** (Kurve 5). Dies kommt dadurch zustande, dass ein Teil der Fasern für die jetzige Schlaghäufigkeit so stark verändert ist, dass er sich nur bei jedem vierten Schlage kontrahiert, dass also „hintereinandergeschaltete Halbierungen"[1]) innerhalb der Kammer vorliegen. Infolge der zeitlichen Verschiedenheit der Einzelkontraktionen entsteht dann die unregelmässige Kurvenform.

Diese Beobachtung ist insofern von Bedeutung, als sie zeigt, dass trotz gleichmässiger, vom Vorhof kommender Reize an der Kammer eine gänzliche Unregelmässigkeit auftreten kann, die auf örtlichen Verschiedenheiten in der Kammermuskulatur beruht.


Kurve 4.



Versuch 86. 15 ° C Zimmertemperatur. Rana temp., weibl., 45 g. 10 Uhr 40 Min.: Suspension in der abgebildeten Weise. 10 Uhr 50 Min.: 1. Marke: Spitzendrittel von V in Ringerlösung von 3 ° C. — 2. Marke: Erwärmen des Sinus mit Ringerlösung von 30 ° C. — 3. Marke: Abkühlen des Sinus mit Ringerlösung von 3 ° C.
(Kurve 5.) 10 Uhr 55 Min.; 1. Marke: Spitzendrittel von V in Ringerlösung von 3 ° C. — 2. Marke: Erwärmen des Sinus mit Ringerlösung von 36 ° C.

Kurve 5.

Siehe Angaben zu Kurve 4.

Um diesen Zustand wieder in eine alternierende Regelmässigkeit überzuführen, brauchen nur die Schläge seltener zu werden (Kurve 5). In diesem besonderen Falle bedingt also die **Abnahme der Schlaghäufigkeit das Auftreten des Alternans.**

Was die **Grösse der kleineren Erhebung** beim Alternans angeht, so lässt sich zeigen, dass sie von der Ausdehnung der Schädigung abhängt. Wenn man das eine Mal eben nur die Spitze in die kalte Flüssigkeit eintauchen lässt, das andere Mal zwei Drittel der Kammer, so ist im letzten Falle die kleinere Erhebung bedeutend niedriger. Dieser Unterschied fällt auch in den Kurven 4 und 5 auf: hier ist die kleinere

1) J. v. Kries, Pflüger's Arch. 1914. Bd. 159. S. 30.





Erhebung im Anfang deutlich grösser als am Ende, bei ungefähr gleicher Schlaghäufigkeit. Dies beruht darauf, dass während des ganzen Zwischenraumes die Kälte eingewirkt, also immer mehr Fasern geschädigt hat.

Es lässt sich jetzt also der Satz, dass „der Zustand des Herzens wohl um so ungünstiger anzusehen ist, je kleiner die kleine Kontraktion bei Alternans ist“[1]), genauer fassen:

Der Massstab für die Stärke der Schädigung ist die Schlaghäufigkeit, bei der der Alternans auftritt.

Der Massstab für das Ausdehnungsgebiet der Schädigung ist die Grösse der kleineren Erhebung.

Der Massstab für die zeitliche Verlängerung des Kontraktionsablaufes der geschädigten Fasern ist die Höhe des Ausgangspunktes der kleineren Erhebung.

Die angegebene Versuchsanordnung eignet sich dazu, anschaulich vorzuführen, dass die wesentliche Bedingung zum Zustandekommen des Alternans eine funktionelle Verschiedenheit der Kammerfasern ist (s. Angaben zu Kurve 2).

Eine noch so hohe Schlaghäufigkeit genügt allein nie, einen Alternans hervorzurufen, wenn alle Fasern funktionell gleich sind. „Die Frequenzerhöhung ist geradezu eine Probe bzw. ein Mittel, um festzustellen, ob bei fehlendem Alternans ein latenter Alternanszustand (Alternansdisposition) da ist oder nicht“[2]). So ist die Zunahme der Schlaghäufigkeit nicht der wesentliche, sondern ein fördernder Umstand[2]).

Nun kommt es freilich vor, dass man beim Erwärmen des Sinus allein einen Kammeralternans auftreten sieht[3]). Hier ist es aber wahrscheinlich, dass dabei ein Teil der Kammer mit erwärmt worden ist. (Wie empfindlich der Herzmuskel auf Temperaturunterschiede eingeht, zeigt die Beobachtung, dass man schon dadurch einen deutlichen Alternans hervorrufen kann, dass man einen Tropfen Ringer'scher Lösung von etwa 2° C. an die Spitze der in senkrechter Lage befindlichen Kammer bringt und hier hängen lässt.) — Ist man aber sicher, an der Kammer keine Temperaturunterschiede gesetzt zu haben, und es kommt bei Erhöhung der Schlaghäufigkeit doch zum Alternans, so ist es wahrscheinlich, dass infolge irgendwelcher Bedingungen (z. B. teilweise Schädigung durch die Versuchsanordnung) die Kammerfasern funktionell verschieden sind. — [Von dem bei plötzlichem Umschlagen in eine grössere Häufigkeit auftretenden Alternans wird hier abgesehen[4]).]

Andererseits lässt sich zeigen, dass es nie zum Alternans kommt, wenn man die ganze Kammer gleichmässig schädigt. Es treten dann bei Zunahme der Schlaghäufigkeit Kammersystolenausfälle ein. Die ganze Kammer kontrahiert sich dann entweder nur nach jedem zweiten Vorhofschlage (Frequenzhalbierung, Kurve 6) oder bei noch grösserer Zunahme der Häufigkeit nur nach jedem vierten, achten usw. Schlag.

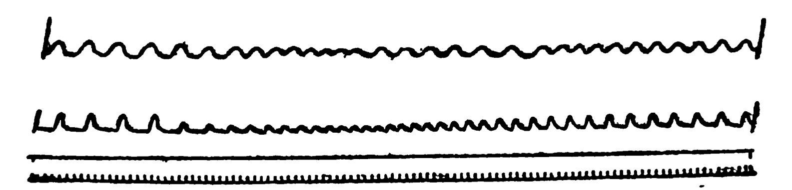
1) H. E. Hering, Verhandl. d. 22. Kongr. f. inn. Med. 1906. S. 163.
2) H. E. Hering, Zeitschr. f. exper. Pathol. u. Ther. 1911. Bd. 10. S. 21.
3) S. de Boer, Zentralbl. f. Physiol. 1915. Bd. 30. S. 150.
4) Näheres hierüber: E. Koch, Pflüger's Arch. 1920. Bd. 181. S. 121.





Dabei ist allerdings darauf zu achten, dass man die Kammer auch wirklich so lange abkühlt, bis man gewiss sein kann, dass alle Kammerteile gleichmässig beeinflusst sind. Sonst treten, obwohl die Kammer ganz in der Flüssigkeit eintaucht, die oben beschriebenen Unregelmässigkeiten auf, die nur durch verschieden starke Schädi-


Kurve 6.



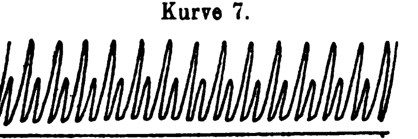
Siehe Angaben zu Kurve 2.

gung der einzelnen Kammerteile bedingt sein können. Wegen der grossen Stärke der Schädigung treten diese Unregelmässigkeiten diesmal schon bei einer nur wenig grösseren Schlaghäufigkeit auf.

## 2. Herzalternans durch örtliche mechanische Schädigung der Kammer[1]).

Um diesen Alternans im Versuch darzustellen, schädigt man an der Kammer des Froschherzens etwa in der Mitte eine möglichst begrenzte Zone dadurch, dass man einen Faden vorübergehend herumschlingt oder mit einer schmalen Klemme den Querschnitt bis auf einen kleinen Rest quetscht. Bei einer leicht zu erreichenden Abstufung dieser Schädigung überschreitet dann nur jede zweite Kontraktion diese Stelle. Dadurch entsteht ein sehr regelmässiger Alternans, bei dem sich der Spitzenteil der Kammer nur an der grösseren Erhebung beteiligt (Kurve 7).

Kurve 7.



Versuch 73. 20,5 ° C Zimmertemperatur. Rana temp., weibl., 50 g. 9 Uhr 5 Min.: Suspension des isolierten Herzens an der Spitze. A-V-Grenze durch Klemme fixiert. Vorübergehendes Umschlingen der V-Mitte mit Faden. — 9 Uhr 20 Min.: Alternans. — (Kurve 15.) 9 Uhr 15 Min.: Polyrhythmie.

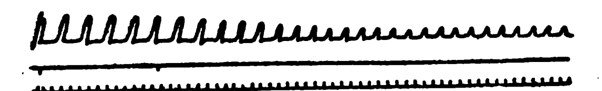
Dieser Alternans beruht also ebenso wie der vorige auf einer durch örtliche Verschiedenheit der Kammerfasern bedingten alternierenden partiellen Asystolie; es besteht zwischen beiden kein wesentlicher Unterschied. Das die zweite Form Kennzeichnende ist die örtlich geschädigte Leitung. Unter „Leitung“ ist aber in diesem Falle nichts anderes zu verstehen, als dass die Kontraktion, wenn sie die geschädigte Stelle überschritten hat, wieder auf ungeschädigte Muskelfasern stösst. Bei der ersten Form dagegen erreicht die Kontraktion die am meisten geschädigten Fasern zuletzt.

1) E. Koch, Pflüger's Arch. 1920. Bd. 181. S. 125.

Durch diese Eigentümlichkeit der nun zu besprechenden Alternansform sind bei Aenderungen der Schlagfolge einige Besonderheiten bedingt.

Auch diese Alternansform tritt erst bei einer je nach der Stärke der Schädigung verschieden grossen Häufigkeit des Herzschlages auf. Die bei der ersten Form zu beobachtende Uebergangsstufe kommt dadurch zustande, dass die Schädigung während dieser Zeit allmählich um sich greift. Bei dieser zweiten Form aber liegt die Schädigung von vornherein vor. Es ist also zu erwarten, dass hier eine Vorstufe sich nur dann ausprägen wird, wenn die Schläge allmählich häufiger werden (Kurve 8).

Kurve 8.



Versuch 85, I. 15 ° C Zimmertemperatur. Rana temp., weibl., 50 g. 8 Uhr 20 Min.: Suspension in der abgebildeten Weise. V-Mitte bis auf 2 mm breiten Rest mit schmaler Klemme gequetscht. — 8 Uhr 40 Min.: Marke: Erwärmen des Sinus mit Ringerlösung von 25 ° C. — (Kurve 9.) 9 Uhr 5 Min.: Marke: Abkühlen des Sinus mit Ringerlösung von 3 ° C.

Da hier also bei gleichbleibender Schädigung sich nur der andere Faktor, die Schlaghäufigkeit, ändert, so ist diese Alternansform viel geeigneter zur genauen Untersuchung der Beziehung zwischen Alternans und Häufigkeit des Herzschlages. Störend ist dabei allerdings, dass sich hier die geschädigte Stelle allmählich wieder erholt.

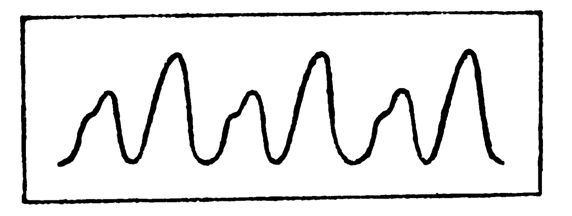
Es besteht auch noch insofern ein Unterschied zwischen diesen beiden Alternantes, als bei der ersten Form im allgemeinen viel mehr Fasern geschädigt werden als bei der zweiten. Bei der zweiten Form ist die Kontraktilität nur so wenig geschädigt, dass man diesen geringen Einfluss auf die Kurvenform wohl vernachlässigen kann.

Die Vorstufe kommt bei dieser zweiten Alternansform so zustande, dass mit dem allmählichen Häufigerwerden der Schläge die Leitung an der geschädigten Stelle immer mehr verzögert wird. Dies bedingt an der Kurve ein allmähliches Abfallen der Gipfelpunkte bis auf die Höhe, die bei der Kontraktion des Basisteiles der Kammer allein erreicht wird. Die zunehmende Verzögerung prägt sich dabei durch einen immer später und daher immer deutlicher erscheinenden Absatz an der Kurve aus. Schliesslich versagt die Leitung ganz. Zu einem regelmässigen Alternieren kommt es dann, wenn die Kontraktion das eine Mal gar nicht, das andere Mal glatt (Kurve 8) oder verzögert über die geschädigte Stelle hinweg geleitet wird. — Bei plötzlicher Zunahme der Schlaghäufigkeit erstreckt sich diese Vorstufe nur auf einige wenige Schläge oder kann sogar ganz wegfallen (Kurve 11).

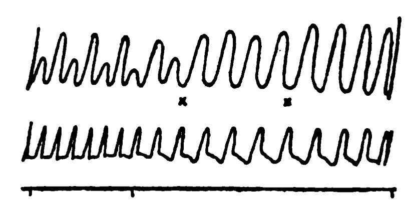
Wenn die Leitung für eine gegebene Schlaghäufigkeit nur ganz wenig geschädigt ist, so kann es vorkommen, dass die Kontraktion das eine

Mal rascher geleitet wird als das andere Mal. Dieses aber muss sich an der Kurve als Alternans ausprägen, wie es in der Abb. 2 schematisch

Abbildung 2.



Kurve 9.



Siehe Angaben zu Kurve 8.

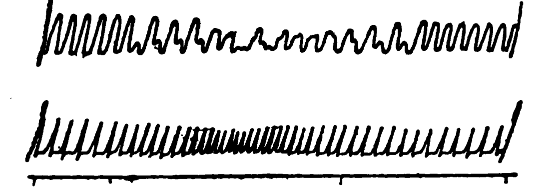
gezeichnet ist (Kurve 9 von × bis ×; Kurve 12, gegen Ende der Kurve). Auf solche ausserordentlich fein sich regelnde Leitungsverschiedenheiten dürfte wohl auch das Alternieren der grösseren Erhebungen in Kurve 10 zurückzuführen sein.

Kurve 10.

Versuch 85, II. 15° C Zimmertemperatur. Rana temp., weibl., 50 g. 9 Uhr 30 Min.: Suspension in der abgebildeten Weise. V-Mitte bis auf 2 mm breiten Rest mit schmaler Klemme gequetscht. 9 Uhr 45 Min.: Alternans duplicatus. (Kurve 11.) 10 Uhr 13 Min.: 1. Marke: Erwärmen des Sinus mit Ringerlösung von 36° C. — 2. Marke: Abkühlen des Sinus mit Ringerlösung von 5° C.

Hier liegt also ein Alternans vor, der auf einer alternierenden partiellen Leitungsverzögerung beruht. Zu dem durch alternierende partielle Asystolie bedingten Alternans steht er insofern in Beziehung, als er eine Vor- (oder Nach-) Stufe zu ihm bildet und bei Zunahme der Schlaghäufigkeit in ihn übergeht. Unter Leitungsverzögerung ist dabei die zeitlich längere Kontraktionsdauer der geschädigten Fasern zu verstehen. Denn mit dem Begriff der „Leitungsfähigkeit" ist nichts anderes gemeint als die Geschwindigeit, mit der „sich an jeder einzelnen Stelle ein Zyklus von Vorgängen abspielt, was sich durch den an eben dieser Stelle bestehenden physiologischen Zustand bestimmen muss"[1]). Gerade bei der Beschreibung dieser beiden Alternansformen, von denen der eine (nach der üblichen Ausdrucksweise) auf örtlicher Schädigung der Kontraktilität, der andere auf örtlicher Schädigung der Leitung beruht, macht sich das Bedürfnis bemerkbar, die Ausdrücke Kontraktilität, Reizbarkeit, Leitungsvermögen, nicht als getrennte „Fähigkeiten" des Herzmuskels aufzufassen, sondern als verschiedene Betrachtungen eines Geschehens am Muskel[2]). (So könnte der durch alternierende, partiell verzögerte Leitung bedingte Alternans auch zurückgeführt werden auf eine alternierende, partielle Hyposystolie.)

Kurve 11.



Siehe Angaben zu Kurve 10.

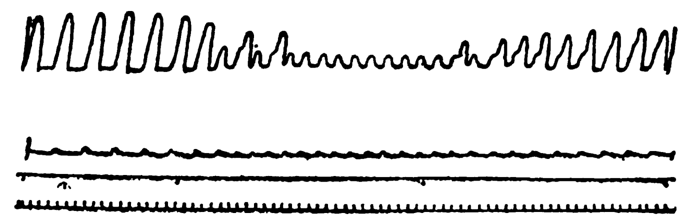
1) J. v. Kries, Pflüger's Arch. 1914. Bd. 159. S. 33.

2) H. E. Hering, Pflüger's Arch. 1901. Bd. 86. S. 537. — J. v. Kries, Arch. f. Physiol. 1902. S. 490.

Ist nun Leitungsschädigung und Schlaghäufigkeit gerade derart, dass der Spitzenteil sich nur an jeder zweiten Erhebung beteiligt, so ist damit auch der jeweils stärkstmögliche Alternans gegeben. Schon ein nur geringes Zu- oder Abnehmen der Schlaghäufigkeit schwächt ihn ab oder bringt ihn zum Verschwinden.

Werden die Schläge nur wenig häufiger, so wird der Alternans dadurch abgeschwächt, dass die Kontraktion zur Zeit der grösseren Erhebung nicht mehr glatt die geschädigte Stelle überschreitet, sondern hier verzögert wird. Dies prägt sich an der Kurve als deutlicher Absatz an der entsprechend kleiner werdenden grösseren Erhebung aus (Kurve 12).

Kurve 12.



Versuch 84, I. 18° C Zimmertemperatur. Rana temp., weibl., 48 g. 9 Uhr 15 Min.: Suspension in der abgebildeten Weise. V-Mitte bis auf 2 mm breiten Rest mit schmaler Klemme gequetscht. 9 Uhr 35 Min.: 1. Marke: Erwärmen des Sinus mit Ringerlösung von 30° C. — 2. Marke: Abkühlen des Sinus mit Ringerlösung von 3° C.

Werden die Schläge dann aber noch häufiger, so entsteht auch hier ein ganz unregelmässiges Kurvenbild (Kurve 11). Dies kommt dadurch zustande, dass nicht mehr jede zweite Kontraktion des Basisteils weitergeleitet wird, sondern nur jede vierte (Kurve 11), achte usw. Durch die zeitlichen Verschiedenheiten der Kontraktionen des Basis- und des Spitzenteils entstehen dabei an der Kurve die unregelmässigen Formen. Die Kurve kann aber auch ein ganz regelmässiges Bild zeigen, wenn nämlich gar keine Kontraktion mehr weitergeleitet wird (Kurven 12 und 13). Es kontrahiert sich dann nur der Basisteil.

Wenn es dann wieder zum Alternans kommen soll, müssen die Schläge seltener werden (Kurven 11, 12 und 13), oder die geschädigte Leitung sich erholen.

Kurve 13.

Versuch 84, II. 18° C Zimmertemperatur. Rana temp., weibl., 42 g. 10 Uhr 30 Min.: Suspension in der abgebildeten Weise. V-Mitte vorübergehend durch Faden zusammengeschnürt. 10 Uhr 36 Min.: Marke: Abkühlen des Sinus durch Ringerlösung von 3° C.
(Kurve 14.) 10 Uhr 40 Min.: Polyrhythmie.

Kurve 14.

Siehe Angaben zu Kurve 13.





Die Kurven 11 und 12 zeigen auch die grosse Abhängigkeit dieses Alternans von der Schlaghäufigkeit. Bei gleichbleibender Schädigung ist er, selbst bei geringer Aenderung der Häufigkeit, nur während einiger weniger Schläge vorhanden. Die Breite, innerhalb deren ein deutlicher Alternans vorliegt, ist nur gering.

Auch bei dieser zweiten Alternansform kann die kleinere Erhebung von einem höheren Fusspunkte ausgehen als die grössere (Kurve 11). Dies ist dann der Fall, wenn für die vorliegende Schädigung die Schlaghäufigkeit so gross ist, dass der Basisteil der Kammer sich schon wieder kontrahiert, ehe der Spitzenteil ganz erschlafft ist. Je grösser dann die Verzögerung der Leitung ist, um so höher liegt der Ausgangspunkt der kleineren Erhebung.

Die Grösse der kleineren Erhebung ist bei dieser Alternansform abhängig von dem Sitz der Schädigung. Je näher der Spitze diese liegt, um so mehr Fasern beteiligen sich an der kleineren Erhebung; je näher der Basis aber, um so kleiner wird die kleinere Erhebung.

Bei diesen Versuchen über die örtlich geschädigte Leitung lassen sich eigentümlich regelmässige Kurvenbilder der Kammertätigkeit beobachten, wo nur jeder dritte (Kurve 14), vierte (Kurve 15) oder fünfte Schlag gross ist. Wie solche Kurven zustande kommen, geht aus der Kurve 14 hervor: Hier wird zur

Kurve 15.

Siehe Angaben zu Kurve 7.

Zeit der grossen Erhebung die Kontraktion glatt über die geschädigte Stelle weitergeleitet. Zur Zeit des dann folgenden Schlages aber ist die Kontraktion verzögert, dies bedingt die niedrigere Hubhöhe und den breiteren Gipfel. Bei der dritten, kleinsten Erhebung wird die Kontraktion überhaupt nicht weiter geleitet. Infolgedessen ist die Leitung aber zur Zeit des nächsten Schlages wieder ganz hergestellt; die Kontraktion geht wieder glatt durch, und so fort.

## Zusammenfassung.

Beim Herzalternans ist der Massstab für die Stärke der Schädigung — die Schlaghäufigkeit, bei der der Alternans auftritt; für das Ausdehnungsgebiet (oder den Sitz) der Schädigung — die Grösse der kleineren Erhebung; für die zeitliche Veränderung des Kontraktionsablaufes der geschädigten Fasern — die Höhe des Ausgangspunktes der kleineren Erhebung.

Für jeden Alternans gibt es eine durch die Stärke der Schädigung bestimmte Schlaghäufigkeit, bei der er am deutlichsten ist.

Werden die Schläge dann noch häufiger, so wird der Alternans zunächst undeutlicher; schliesslich tritt an der Kammer trotz gleichmässiger vom Vorhof kommender Reize ein ganz unregelmässiges Kurvenbild auf. In diesem Zustande ist eine Abnahme der Schlaghäufigkeit erforderlich, um den Alternans wieder hervortreten zu lassen.

Es gibt einen bei örtlicher mechanischer Schädigung im Versuch zu beobachtenden Alternans, der auf einer örtlich alternierend verzögerten Leitung (oder auf einer alternierenden partiellen Hyposystolie) beruht.

Es wird eine Versuchsanordnung angegeben, mit der sich anschaulich vorführen lässt, dass Alternans nur dann auftritt, wenn innerhalb der Kammermuskulatur eine funktionelle Verschiedenheit vorliegt.

Bei örtlicher mechanischer Schädigung der Kammer lässt sich eine Kammertätigkeit beobachten, bei der nur jeder dritte, vierte, fünfte usw. Schlag gross ist.

---

XXIII.

Aus dem pathologisch-physiologischen Institut der Universität Cöln
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. H. E. Hering).

# Ueber die mikroskopisch feststellbaren, funktionellen Veränderungen der Gefässkapillaren nach Adrenalineinwirkung.

Von

**Josef Kukulka,**
approb. Tierarzt.

(Mit 4 Abbildungen im Text.)

Die bisherigen Forschungen über das Wesen der Verengerung der kleinsten Blutgefässe haben ergeben, dass es eine Kontraktilität und motorische Innervation der Blutkapillaren gibt.

Dass die Wandung der Blutkapillaren selbständig kontraktionsfähig ist, hat Stricker[1]) zuerst an der Froschnickhaut beobachtet. Unter Anwendung chemischer und besonders tetanisierender Reize[2]) setzte er seine Untersuchungen an den Nickhautkapillaren fort. Die Beobachtung, dass bei Aussetzen des Reizes die eingetretene Verengerung einer Wiedererweiterung Platz machte, liess ihn zu dem Schluss gelangen, dass keine Schrumpfungserscheinung vorlag, sondern dass die Kapillaren durch vitale Vorgänge in ihrer Weite beeinflusst würden. Wie er beobachtete, wurde bei dem Kontraktionsvorgang die Kapillarwand dicker, während der Gesamtquerschnitt des Gefässes im wesentlichen derselbe blieb. In dieser Wandverdickung sah Stricker jene Veränderung, die zur Einengung der Strombahn in den Kapillaren führt.

Stricker's Arbeiten gaben die Anregung zu mannigfachen Nachprüfungen und weiteren Versuchen. Seine Ansichten fanden neben Gegnern auch eifrige Verfechter. Golubew[3]) beschreibt morphologische Elemente, in der Kapillarwand eingelagerte sog. Spindelelemente, die bei der Reizung anschwellen, in das Lumen vorspringen und die Durchgängigkeit desselben bis zur Lumenvernichtung beeinträchtigen. Die Annahme Golubew's, dass es sich um eine Absterbeerscheinung der spindeligen Wandkerne handele, wurde von Tarchanoff[4]) als irrig verworfen, welcher bei Aussetzen der Reizung die Rückkehr der bei Reizung angeschwollenen Spindelelemente zur ursprünglichen Form und Lage am Kreislauf lebender Kaulquappen beobachtete.

Erneute Studien von seiten Stricker's[5]) ergaben dann, dass die vorgewölbten Spindelzellen beim Zustandekommen der Kapillarverengerung nicht das allein Massgebende sind. Durch elektrische Reizung erzeugte er nämlich einerseits auch Ver-

1) Stricker, Wiener Akad. d. Wissensch., math. nat. Kl. 1865. Bd. 51. Abt. 2. S. 16.

2) Derselbe, Ebenda. Bd. 52. Abt. 2. S. 379.

3) Golubew, Arch. f. mikrosk. Anat. 1869. Bd. 5. S. 49.

4) Tarchanoff, Arch. f. mikrosk. Anat. 1874. Bd. 9. S. 407.

5) Stricker, Wiener Akad. d. Wissensch., math.-naturw. Kl. 1876. Bd. 74. Abt. 3. S. 313.



engerung an Stellen, die ganz frei von Spindelelementen waren, andererseits zeigten die Wände dort, wo keine Spindelzellen sich vorwölbten, das von ihm oben beschriebene Dickerwerden während der Verengerung.

Die folgenden Versuche auf diesem Gebiete brachten ausser wertvollen Bestätigungen und Ergänzungen des bereits Bekannten im wesentlichen nichts Neues. Bezüglich der sonstigen Arbeiten über dieses Thema sei verwiesen auf die Ausführungen Steinach's und Kahn's, Pflüger's Archiv, Bd. 97, S. 107, die die ganze bis dahin erschienene Literatur genau anführen. Erwähnt seien hier nur noch die Untersuchungen Biedl's[1]). Es gelang Biedl, die Arterien und Kapillaren am ausgespannten Froschmesenterium durch physiologische Kochsalzlösung von 45° C. zur Kontraktion zu bringen. Auch er war imstande, auszuschliessen, dass die Kapillarverengerung lediglich die Folge einer mechanischen Gewebsschrumpfung sei, da Bespülung mit kühler Lösung die Gefässe wieder zur normalen Weite brachte. Biedl verneint, ebenso wie Stricker, eine auffällige Verkleinerung des Gesamtquerschnitts der Gefässe beobachtet zu haben. Ein Dicker- bzw. Dünnerwerden der Kapillarwand erklärte auch ihm den Vorgang der Verengerung zur Genüge, und das ist im wesentlichen die Lehre, wie sie als „aktive Kapillarkontraktion“ in der damaligen Fachliteratur Aufnahme fand.

Die weiteren Forschungen auf unserem Gebiete ergaben die Feststellung morphologischer Elemente, die mit dem Vorgang der Kapillarkontraktion im engsten Zusammenhang stehen. Die Kontraktion dieser Elemente bewirkt die tatsächlich „aktive Kapillarkontraktion“, die nun an die Stelle der nur dem Namen nach aktiven, dem Wesen nach „passiven Kontraktion“ Stricker's und Biedl's trat. Sigmund Mayer's[2]) histologische Untersuchungen, die er im Anschluss an Roujet's[3]) Arbeiten anstellte, erwiesen das Vorhandensein solcher Elemente, deren Lage und Beschaffenheit Mayer folgendermassen beschreibt:

„Bei dem Uebergang der echten Kapillaren nach den grösseren Gefässen der arteriellen und venösen Seite zu ..... schwinden an der Wandung der echten Kapillaren ..... die Muskelfasern durchaus nicht ..... Es liegen vielmehr diskontinuierlich der Grundhaut aussen Gebilde aufgelagert, deren Kerne parallel der Längsachse der Kapillare angeordnet sind, und deren zugehörige Zellsubstanz sozusagen ausgeflossen ist derart, dass sie mit feinen, senkrecht vom Kern ausstrahlenden und sich öfters teilenden Fädchen das Gefässröhrchen wie Fassreifen umspannt.“

Auf dieser Basis haben nun Steinach und Kahn[4]) die Kontraktilität und des weiteren eine motorische Innervation der Blutkapillaren einwandfrei nachgewiesen und die feineren Vorgänge bei ihren Beobachtungen auf das Genaueste beschrieben. Diese beiden Autoren bedienten sich einer Methode, die die Untersuchung an Kapillaren gewährleistete, die, wenn auch nicht immer frei, so doch arm an roten Blutkörperchen waren. Ihre Befunde ermittelten sie an ausgeschnittenen, durchsichtigen Geweben von Tieren, die vorher zwecks Ausbluten getötet wurden, der Nickhaut und der Membrana perioesophagealis von Rana temporaria und esculenta, sowie ferner am Omentum junger Katzen. Von den Gefässen zogen sie nur unzweifelhaft kapillare Typen in den Kreis ihrer Beobachtungen, also Gefässe, die bei mikroskopischer Betrachtung ausser glatten Konturen nichts als die knotenartigen Wandverdickungen erkennen liessen. Zur Reizung wurden induzierte Ströme und intermittierende Kettenströme angewandt. Die Objekte ruhten auf entsprechenden Reizobjektträgern in physiologischer Kochsalzlösung. Die Versuche zeitigten in einer Reihe von Variationen im wesentlichen immer dasselbe Resultat. Bei Reizung trat nach einem gewissen Latenzstadium — meist nur wenige Sekunden — die Verengerung ein. Die nahezu glatten Kapillarkonturen

1) Biedl, Stricker's Fragmente a. d. Geb. d. exper. Pathol. H. 1. Wien 1894.
2) S. Mayer, Anat. Anz. 1902. Bd. 21. S. 442.
3) Bezügl. Roujet's Arbeiten: Pflüger's Arch. Bd. 97. S. 109.
4) Kahn und Steinach, Pflüger's Arch. 1903. Bd. 97. S. 105.





rückten gleichmässig einander näher und engten das Lumen bis zum kompakten, längsgestreiften Strang immer mehr ein. Vorhandene Blutkörperchen wichen nach beiden Seiten hin aus oder sie wurden bis zur Unkenntlichkeit zusammengepresst. Nach Aufhören des Reizes kehrte das Lumen zur früheren Weite zurück. Die Blutkörperchen strömten in das sich erweiternde Lumen ein. Die Dilatation nahm eine wesentlich längere Zeit in Anspruch, als die Kontraktion. In anderen Fällen entstanden bei Reizung an gewissen Stellen der Kapillaren Einschnürungen, die durch zwei sich gegenüberliegende, spindelförmige Wandkerne gekennzeichnet waren. Von diesen aus schritt die Lumenverengerung nach beiden Seiten hin fort, ergriff auch fernere Stellen und führte schliesslich wieder zu der bereits beschriebenen Lumenvernichtung. Als ebenso wenig konstant ergab sich die Ergiebigkeit der Kontraktion sowohl mit Bezug auf das Verhalten des Gesamtquerschnitts, als auch der Längenausdehnung der Verengerung. Letztere schwankte zwischen lokaler Einkerbung, welche allerdings zu den Ausnahmen gehörte, und gleichmässiger Kontraktion der Kapillare weit über beide Seiten des Gesichtsfeldes hinaus.

Die feineren Vorgänge bei der Verengerung beobachteten und beschrieben Steinach und Kahn sehr genau. Zu Beginn der Zusammenziehung der Kapillare sahen sie in der Richtung des Gefässes feine Falten entstehen; diese erschienen im weiteren Verlaufe der Kontraktion immer deutlicher und zahlreicher und bewirkten bei völliger Lumenvernichtung eine feine Längsstreifung des kompakten Stranges. Bei der nachfolgenden Dilatation verstrichen diese Falten wieder vollständig.

Mit der Reduktion des Gesamtquerschnitts und der während der Kontraktion auftretenden Längsfaltung der Zellwände war für Steinach und Kahn eine von aussen wirkende Kraft erwiesen, die das Gefäss umschnürt. Das von Stricker beschriebene Dickerwerden der Gefässwand war also dahin richtig gestellt, dass es sich bei dem beobachteten Vorgange um eine Fältelung der Kapillarwand handele und dass Stricker's Annahme eines Dickerwerdens der Gefässwand zur Erklärung des Kontraktionsvorganges eine optische Täuschung war. Aber wenn Steinach und Kahn auch Golubew's Grösserwerden und Anschwellen der Spindelelemente im Innern der Kapillaren als alleinige Grundlage des Vorganges in Abrede stellten, so liessen sie doch Raum für dessen mögliches Vorhandensein. Auf jeden Fall aber sei dieses Verhalten dann lediglich als Teilerscheinung von untergeordneter Bedeutung gegenüber den ermitttlten Befunden der „aktiven Kontraktion“ zu behandeln.

Wie bereits erwähnt, schlossen Steinach und Kahn auf eine von aussen wirkende, das Gefäss umschnürende Kraft. Die „aktive Kontraktilität“ musste ihren Sitz in Gebilden haben, die die Kapillarwand ringförmig umgeben und die Aufgabe der Muskularis der Arterien vertreten und zwar wären es die von Roujet und Mayer bei ihren histologischen Untersuchungen gefundenen, verästeten Zellen, die mit ihren Ausläufern die Gefässe fassreifenartig umklammern. Diesen Zellen schrieben Steinach und Kahn das Vermögen zu, sich bei Reizung zusammenzuziehen und so die beschriebene Kontraktion hervorzurufen.

Weitere Versuche Steinach's und Kahn's erwiesen zur Ergänzung auch die Kontraktilität der venösen Kapillaren, und zwar war der Kontraktionsvorgang im wesentlichen derselbe, wie bei den arteriellen. Nur graduelle Unterschiede liessen sich feststellen. Die Kontraktion erfolgte langsamer und weniger ergiebig, selten bis zum völligen Lumenschluss. Hingegen erfolgte die Dilatation wesentlich schneller. Alles in allem brachten die Beobachtungen an den venösen Kapillaren sie zu dem Schluss, dass hier die verästelten Zellen in weniger reichem Masse vertreten sein können, als an den arteriellen.

Die Membrana perioesophagealis ergab als klares Objekt dieselben Resultate in anschaulicher Weise. Sie eignete sich aber weniger zu diesen Versuchen, weil sie wie alle zarten Membranen rasch erschöpft ist und abstirbt. Die bessere Verwendbarkeit der Nickhaut beruht mit auf der günstigen Lage ihrer Kapillaren im Gewebe.



Um auch Wirbeltierorgane auf ihre Befunde hin zu prüfen, zogen Steinach und Kahn das Omentum junger Katzen heran. Auch hier kamen die genannten Vorgänge zur Beobachtung.

Diese Ergebnisse brachten Steinach und Kahn auf die Vermutung, dass die Kapillaren ebenso wie die grösseren Blutgefässe unter der Herrschaft des Nervensystems ständen, eine Vermutung, die Sigmund Mayer (l. c.) schon ausgesprochen hat. Versuche der Art sind schon früher angestellt worden, aber ohne jeden sichtbaren Erfolg. Steinach und Kahn benutzten auch zu diesen Versuchen die Nickhaut, und zwar reizten sie den isolierten Grenzstrang des N. sympathicus, welcher die Gefässnerven für die Nickhaut führt. Auch hier ward ein voller Erfolg gezeitigt. Die Reizung ergab eine auffällige Verkleinerung des Gesamtquerschnitts, verbunden mit der beschriebenen Längsfaltung der Kapillaren in ausgeprägtester Weise.

Bei den vorliegenden Untersuchungen habe ich die Frage zu beantworten gesucht: „Welche Veränderungen kann man mikroskopisch an den Kapillaren bei Zusatz von Adrenalin zur Nährlösung, in die das zur Untersuchung ausgeschnittene Organ gebracht wurde, beobachten?"

Die Wirkung des Adrenalins auf das Gefässsystem ist bisher hauptsächlich mit folgenden Methoden untersucht worden: Erstens sind Blutdruckversuche zu nennen. Es wurde Adrenalin in den Kreislauf der Versuchstiere injiziert und die nach Adrenalininjektion beobachtete Steigerung des Blutdrucks einerseits, die onkometrisch gemessene, hierbei zu beobachtende Verkleinerung gewisser Organe (Darm) andererseits, liess auf eine Gefässverengerung als Folge der Injektion schliessen. Eine andere Methode zur Prüfung der Adrenalinwirkung auf die Gefässe stellt das Läwen-Trendelenburg'sche Präparat dar. Als Gradmesser der Gefässverengerung dient die aus der Vene in der Zeiteinheit vor und nach der Adrenalininjektion ausfliessende Flüssigkeitsmenge bei künstlicher Durchströmung. Als dritte wäre die Arterienstreifenmethode zu nennen. Das eine Ende eines ausgeschnittenen Arterienstreifens wurde fixiert, während das andere Ende, mit einem Schreibhebel verbunden, die durch Adrenalin hervorgerufene Verkürzung des Streifens zur Anschauung brachte. Der Adrenalinzusatz erfolgte in diesen Fällen durch Eintauchen des Präparates in adrenalinhaltige Ringerlösung. Die mikroskopische Beobachtung des Vorganges einer durch Adrenalin hervorgerufenen Kapillarverengerung ist bisher nicht erfolgt.

## Methodik.

Zu meinen Untersuchungen habe ich mich mannigfacher Organe von Rana temporaria und esculenta bedient. Die meisten und ausschlaggebenden Versuche habe ich an der Nickhaut angestellt, die wegen ihrer übersichtlichen Gefässverzweigung und längeren Haltbarkeit im ausgeschnittenen Zustande bei völliger Durchsichtigkeit und leichter Herstellung des Präparates zu mikroskopischen Beobachtungen sehr geeignet ist.

Des weiteren habe ich andere Organe herangezogen, wie Schwimmhaut, Blase, Mesenterium, Perikardium und Lunge. Alle diese Präparate erschienen zu genauen Beobachtungen ungeeignet, weil die Durchsichtigkeit nicht ausreichend oder durch vorhandene Pigmentzellen und deren Ausläufer die Uebersichtlichkeit gestört ist. Hinzu kommt, dass alle diese Präparate im ausgeschnittenen Zustande sehr schlecht verwendbar sind, weil sie sich sehr leicht in Falten legen. Nur das Mesenterium gab mir nach geeigneter Behandlung auch noch Gelegenheit, die bei der Nickhaut ermittelten Befunde nachzuprüfen. Um die relativ starke Peristaltik, die das Präparat dauernd in ziemlich lebhafter Bewegung hält, auszuschalten, habe ich eine Darm-

schlinge mit Mesenterium aus dem Zusammenhang getrennt und eine halbe Stunde in Ringer'sche Lösung gebracht; hierauf wurde das Präparat über einen auf eine Glasplatte gekitteten Metallring gespannt und unter das Mikroskop gebracht; das Bild ist zwar wesentlich unschärfer als bei der Nickhaut, aber mitunter doch auch geeignet, die Querschnittsschwankungen der Kapillaren bei den gewählten Versuchsbedingungen zu beobachten.

Zu meinen Beobachtungen benutzte ich ein Zeiss'sches Mikroskop mit Okular 4 und Objektiv D. Zur Veranschaulichung der jeweiligen Bilder — ich habe die Objekte durchschnittlich 3—4 Stunden beobachtet — diente mir ein Leitz'scher Zeichenapparat. Um in Objekttischhöhe zeichnen zu können, wurde ein entsprechend hoher Holzblock mit aufgespanntem Zeichenpapier auf dem Tische befestigt. Die einzelnen Zeichnungen habe ich mit einem Zeiss'schen Glaslineal mit Millimetereinteilung gemessen und war so in der Lage, die Resultate einer Beobachtungsreihe miteinander vergleichen zu können. Zu erwähnen ist noch, dass bei den Messungen solche Stellen des Gefässes gewählt wurden, die durch eine benachbarte Zelle oder ein sonstiges Kennzeichen kenntlich gemacht waren.

Was die Nickhaut selbst als Versuchsobjekt anbetrifft, so ist auch hier die richtige Auslese und die richtige Behandlung von Wert. Trübe oder fleckige Nickhäute sind von vornherein als unbrauchbar auszuschalten. Die makroskopisch völlig klaren Nickhäute habe ich den diesbezüglichen Angaben Steinach's und Kahn's entsprechend unter Vermeidung jeder Zerrung ausgeschnitten und mit der Innenfläche nach oben — die Gefässe liegen direkt unter dem Epithel der inneren Fläche — in einem Tropfen Ringerlösung ausgebreitet. Einen Teil der Frösche liess ich zuerst verbluten; ich sicherte mir dadurch eine gewisse Armut des Präparats an roten Blutkörperchen. In anderen Fällen wurde die Nickhaut von lebenden Tieren entnommen; es wurden aber bei letzterer Herstellung der Präparate die Nickhäute ausgeschlossen, in denen die Kapillaren zu stark mit Blutkörperchen vollgepfropft waren. Die Präparate beider Herstellungsarten erwiesen sich fast in allen Fällen als geeignet, die Schwankungen in der Weite der Kapillaren in ausgeprägtester Weise zu beobachten.

Als Deckglasflüssigkeit habe ich die im hiesigen Institut gebräuchliche Ringerlösung benutzt; in weiteren Versuchen auch die Tyrode'sche Nährlösung und isotonische Kochsalzlösung. Merkliche Unterschiede in den Versuchsresultaten bei Verwendung der einen oder anderen dieser Lösungen konnten nicht mit Sicherheit festgestellt werden. Diese Flüssigkeiten wurden bei den einzelnen Versuchen auch zu den gewünschten Adrenalinverdünnungen benutzt. Als Adrenalin verwandte ich das Suprareninum hydrochloricum syntheticum D. A. B. 5 der Höchster Farbwerke. Das Auswechseln der Flüssigkeiten geschah vermittels eines reinen Filterpapiers, dessen Rissflächen, an das Deckglas gebracht, durch die kapillare Ansaugungskraft bequem das Absaugen der Flüssigkeiten gestattete. Der Flüssigkeitszusatz erfolgte in der Weise, dass mit einer feinen Pipette ein Tropfen an das Deckglas gebracht wurde, der rasch kapillar aufgesaugt wurde. Um die adrenalinhaltige Nährlösung vollständig entfernen zu können, habe ich im gewünschten Falle das Filterpapier am Deckglasrand belassen und vom gegenüberliegenden Deckglasrand aus normale Nährlösung ansaugen lassen.

Es mag sich wohl jedem der Einwand aufdrängen, dass diese, vielleicht behelfsmässig zu nennende Methodik des Auswechselns der Flüssigkeiten mechanische Momente im Gefolge hat, die geeignet sein könnten, die wirklich physiologischen Vorgänge störend zu beeinflussen. Diesen Einwand glaube ich entkräftet zu haben. Ich habe die Manipulationen des Absaugens und Zusatzes der adrenalinfreien Nährflüssigkeiten in vielen Fällen vier- bis fünfmal wiederholt, ehe ich meine Adrenalinversuche angestellt habe, und es lehrte mich die Beobachtung, dass das Gefäss in der Nährflüssigkeit nur manchmal ganz geringe Schwankungen in der Weite zeigte, so dass diese mechanischen Momente als von nur ganz geringer Wirkung ausgeschaltet werden konnten.



Bei der Durchmusterung der Präparate habe ich selbstverständlich nur solche Gefässe zum Versuch gewählt, die möglichst arm an Blutkörperchen, ausser glatten Grenzen höchstens die in Abständen wahrnehmbaren, spindeligen Kerne erkennen liessen, also echte Kapillaren waren. Nickhäute, die bei der Durchsicht schon von vornherein sehr viele Kapillaren vollständig kontrahiert erkennen liessen, habe ich aus meinen Beobachtungen ausgeschlossen.

## Ergebnisse und ihre Besprechung.

Auf Adrenalinzusatz konnte ich eine Verengerung des beobachteten Gefässes wahrnehmen, und zwar begann dieselbe bei allen Präparaten durchschnittlich nach 10—20 Minuten[1]). Diese Latenzzeit, die ziemlich konstant blieb, ist wohl nicht darauf zurückzuführen, dass das Adrenalin erst nach einem so lange dauernden Latenzstadium wirkt. Es dürfte vielmehr eine gewisse Zeit nötig sein, bis das Adrenalin durch die Gewebe und Gefässwände hindurch diffundiert ist. Die Kontraktion begann also im Durchschnitt nach 10—20 Minuten, wurde von da ab immer stärker und erreichte meist nach weiteren 10—20 Minuten ihren Höhepunkt. Den Vorgang der Verengerung beobachtete ich in allen von Steinach und Kahn beschriebenen Einzelheiten. Meist rückten die glatten, fast parallelen Konturen gleichmässig einander näher. Eine feine Längsfaltung der Kapillarwand trat deutlich in die Erscheinung, die bei maximaler Kontraktion das völlig geschlossene Lumen als kompakten, längsgestreiften Strang erkennen liess. Etwa vorhandene Blutkörperchen gerieten bei Beginn der Verengerung zuerst träge, dann lebhafter in Strömung. Einen guten Gradmesser der fortschreitenden Verengerung boten auch jene Blutkörperchen, die durch die eingetretene Unwegsamkeit des Gefässes in ihrer Lage verbleiben mussten. Sie wurden von den sich einander nähernden Wänden vollständig zusammengedrückt und wuchsen auf Kosten ihrer Breite mitunter um mehr als das Doppelte in der Länge. In den nachstehenden Zeichnungen habe ich letztere Erscheinung durch Mitzeichnen der Blutkörperchen auch besonders zur Anschauung gebracht. Meist wurden die vorbeschriebenen Vorgänge bei der Verengerung beobachtet. In anderen Fällen nicht so gleichmässiger und gleichzeitiger Kontraktion begann die Verengerung mit lokaler Einschnürung, die sich nach beiden Seiten hin fortsetzte, um schliesslich auch wieder zur Verengerung bzw. Vernichtung des Lumens zu führen. Ein völliger Lumenschluss kam nicht immer zur Beobachtung. Wie schon Steinach und Kahn beschrieben haben, kommt es bei venösen Kapillaren bei maximaler Kontraktion nicht zum völligen Lumenschluss. In allen Fällen aber war die Querschnittsverkleinerung eine beträchtliche und die immer mehr zunehmende Fältelung der Kapillarwand während der Verengerung an allen Präparaten zu verfolgen. Dieser Vorgang konnte nun auf die Adrenalinwirkung zurückgeführt werden; es war aber auch die Möglichkeit vorhanden, dass eine Schrumpfungs- oder Absterbe-

1) v. Frey (Arbeiten a. d. physiol. Labor. d. Würzburger Hochschule. 1905 u. 1906. Bd. 4) schreibt, dass er bei der Verkürzung der Arterienstreifen unter Einwirkung adrenalinhaltiger Ringerlösung ein Latenzstadium von 10—20 und manchmal auch noch mehr Minuten beobachtet habe.



erscheinung der Nickhautkapillaren vorlag. Um über diesen Punkt Klarheit zu verschaffen, habe ich die Adrenalinlösung abgesaugt und erneut Ringer'sche Nährflüssigkeit zugesetzt. In allen Fällen beobachtete ich hier eine Dilatation, die innerhalb ganz kurzer Zeit vor sich ging und immer fast die anfängliche Weite vor Adrenalinzusatz erreichte. Es lässt sich diese Tatsache wohl so verstehen, dass das Adrenalin[1][2]) in alkalischen Medien einerseits sehr schnell zerstört wird; andererseits das nach dem Absaugen noch in den Gefässen vorhandene Adrenalin nach Wiederzusatz normaler Ringerlösung wahrscheinlich sehr schnell durch die Gefässwände nach aussen diffundiert. Erneuter Adrenalinzusatz liess nach dem oben beschriebenen Latenzstadium von 10—20 Minuten erneut Verengerung eintreten. Ich habe Versuchsreihen, in denen ich diese Schwankung zwischen Verengerung nach Adrenalinzusatz und Wiedererweiterung nach Ringerzusatz 4—5 mal hintereinander beobachtete. Hier sei zur Veranschaulichung eine Tabelle eingefügt, die in der ersten Spalte die ursprüngliche Weite der zum Versuch eingestellten Kapillare in Millimetern enthält, in der zweiten dieselbe Kapillare 15 Minuten nach Adrenalinzusatz, in der dritten den Höhepunkt der durch Adrenalin hervorgerufenen Kontraktion und in der vierten die Weite des Gefässes nach Absaugen des Adrenalins und Zusatz von normaler Ringerlösung.

| Nr. | Kapillarweite in Ringerlösg. vor Adrenalinzusatz | Kapillarweite 15 Minuten nach Adrenalinzus. | Kapillarweite, stärkste Kontraktion | Kapillarweite nach Wiederzusatz adrenalinfreier Ringerlösung | Objekt | Adrenalin-Konzentration |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 2½ | 1½ | 1 | 2½ | Rana temporaria | 1 : 100 000 |
| 2 | 3½ | 1 | 1 | 3 | Rana esculenta | 1 : 100 000 |
| 3 | 5 | 2½ | 2½ | 4½ | Rana temporaria | 1 : 100 000 |
| 4 | 3½ | 2 | 1½ | 3 | desgl. | 1 : 100 000 |
| 5 | 5 | 3½ | 2 | 4 | desgl. | 1 : 100 000 |
| 6 | 5 | 1½ | 1½ | 4 | Rana esculenta | 1 : 100 000 |
| 7 | 4½ | 3½ | 2½ | 4½ | Rana temporaria | 1 : 100 000 |
| 8 | 7½ | 7½ | 4 | 6 | desgl. | 1 : 200 000 |
| 9 | 5 | 3½ | 2 | 5 | desgl. | 1 : 300 000 |
| 10 | 6½ | 5½ | 3 | 6 | desgl. | 1 : 500 000 |

Alle diese Versuche habe ich mit Adrenalinlösung von 1 : 100 000 ausgeführt. Von niedrigeren Konzentrationen habe ich solche bis 1 : 500 000 verwendet und mit diesen noch Kontraktionen hervorrufen können. Das Latenzstadium schien mir etwas länger und die Kontraktion erfolgte weniger schnell.

Durch die vorliegenden Ausführungen ist also erwiesen, dass das Adrenalin die Kapillaren verengt. Einem Umstande glaube ich noch Beachtung schenken zu müssen. Ich sah nämlich bei all meinen Versuchen nach Adrenalinzusatz Zellen sich vergrössern, die ich vor dem Adrenalinzusatz als schmale, langgestreckte Gebilde der inneren Kapillar-

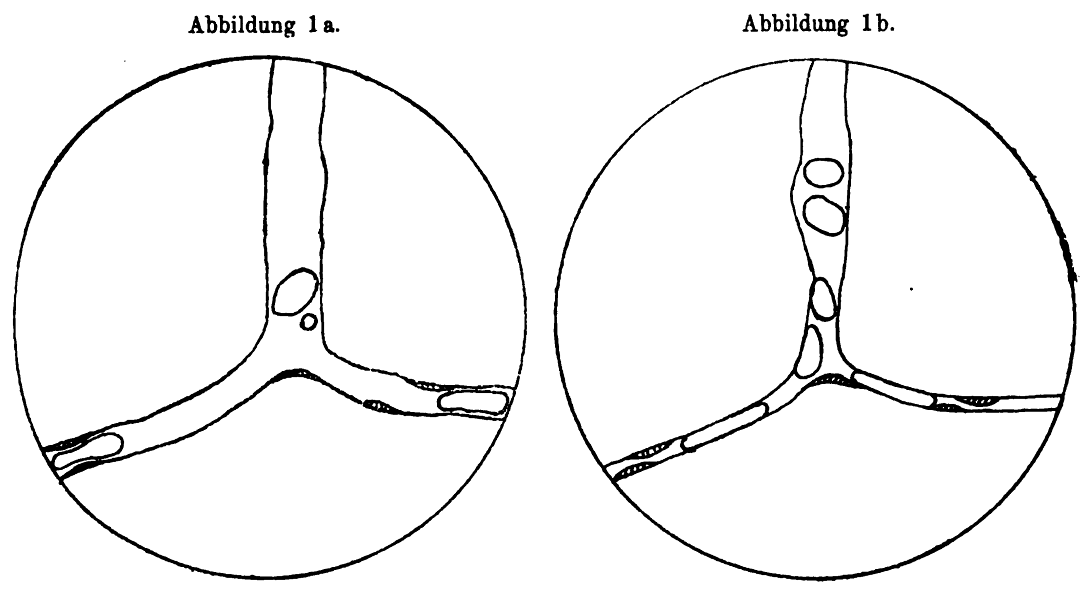
1) Embden und v. Fürth, Hofmeister's Beitr. z. chem. Physiol. u. Pathol. Bd. 4. S. 421.

2) Weiss und Harris, Pflüger's Arch. Bd. 103. S. 510.



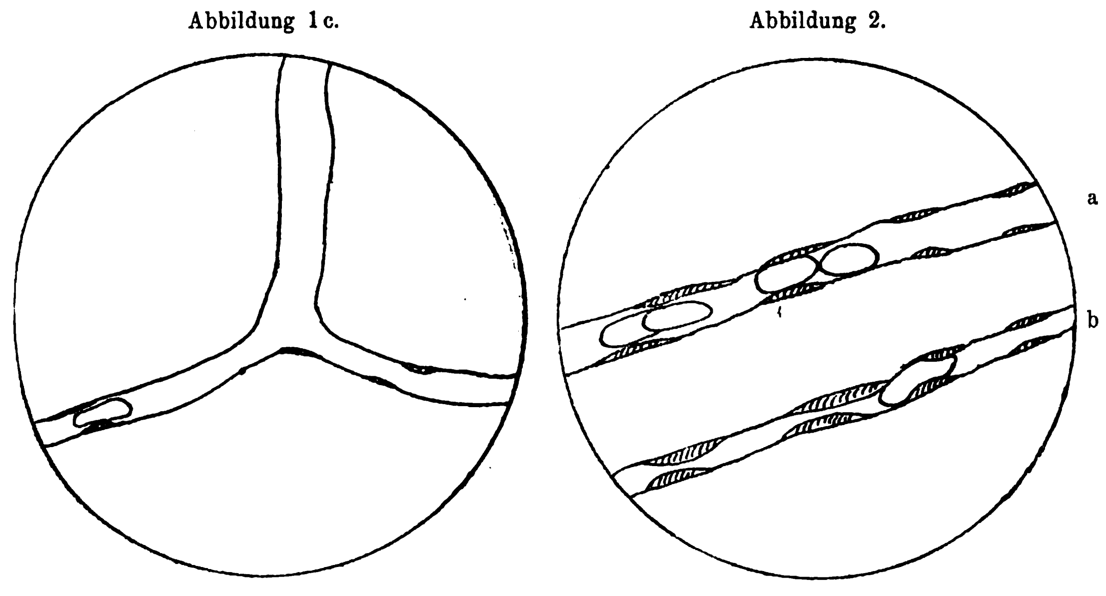
wand anliegend in gewissen Abständen meist zwei sich gegenübergestellt sah. Diese Gebilde, die wohl den von Golubew beschriebenen entsprechen, sprangen mit beginnender Kontraktion immer deutlicher gegen-

Abbildung 1a. Abbildung 1b.



Kapillarweite in Ringerlösung vor Adrenalinzusatz. Kapillarweite, 15 Minuten nach Adrenalinzusatz.

Abbildung 1c. Abbildung 2.




Kapillarweite nach Absaugen des Adrenalins und Wiederzusatz adrenalinfreier Ringerlösung.

a) Kapillarweite, 15 Min. nach Adrenalinzusatz.
b) Dasselbe Gefäss, 35 Min. nach Adrenalinzusatz.

einander vor und erschienen deutlich granuliert und dunkler. Mit fortschreitender Verengerung berührten sie sich und schienen weiterhin auch von den einander näherrückenden Wänden zusammengedrückt zu werden. Bei der Umkehr der Adrenalinwirkung durch Ringerlösung verschmälerten

sie sich wieder. Ich habe wiederholt beobachtet, dass zwei sich gegenüberliegende, derartig geschwollene Zellen schon bei Beginn der Kontraktion ein Hindernis für die Blutkörperchen boten, die das Lumen als solches noch bequem hätten passieren können, im weiteren auch, dass Blutkörperchen, die zwischen zwei sich vergrössernde Zellen gerieten, die der drückenden Fläche entsprechende Form annahmen. Es muss also an diesen Stellen die Verkleinerung des inneren Querschnittes der Kapillaren schon wesentlich erheblicher sein, als an Stellen, die keine derartigen Zellen aufweisen. Die vorstehenden Zeichnungen, die eine genaue Wiedergabe des beim Versuch gezeichneten mikroskopischen Bildes sind, sollen neben der auffallenden Veränderung des Gesamtquerschnitts auch (namentlich in Abb. 2) die beschriebenen Gebilde zur Anschauung bringen.

Nach Steinach und Kahn wäre eine etwa vorhandene Vergrösserung der der inneren Wand anliegenden Zellen, wie sie Golubew zur Erklärung des ganzen Vorganges annahm, von nur ganz untergeordneter Bedeutung. Auf Grund des letztbeschriebenen Befundes steht aber meiner Ansicht nach der Auffassung nichts im Wege, dass diese Wandzellen durch das Adrenalin vergrössert, bei der Gefässverengerung der Kapillaren in erhöhterem Masse beteiligt sind, als Steinach und Kahn annahmen.

## Zusammenfassung.

Unter der Einwirkung des Adrenalins liess sich eine Verkleinerung des Gesamtquerschnittes der Kapillaren in Verbindung mit einer auffälligen Fältelung der Kapillarwand, wie sie Steinach und Kahn beschrieben haben, beobachten; des weiteren auch das Anschwellen und Vorspringen von Zellen im Innern der Kapillaren, wie dies von Golubew beschrieben wurde. Alle diese Veränderungen bildeten sich bei erneutem Zusatz von adrenalinfreier Nährflüssigkeit wieder zurück.

---





XXIV.

Aus der II. medizinischen Klinik des Charité-Krankenhauses, Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Kraus).

# Die Bedeutung der Anthropometrie für die Klinik.

Von

Dr. **Max Berliner.**

(Mit 3 Abbildungen im Text.)

„Herkömmlich gilt die Konstitution eines menschlichen Individuums als Inbegriff der gesamten Organisationsverhältnisse. Als Organisation wiederum versteht man die An- und Unterordnung, welche den Wechselbeziehungen der Funktion sämtlicher vereinigten Teile entspricht, als des systematischen Ganzen, dem angehörig sie erst dauernd leistungsfähig sind. Nach der Organisation wären die Menschen in Gruppen zu ordnen. Konstitution ist dann des Näheren die dem Individuum vererbt oder erworben eigentümliche, ebensowohl morphologisch wie funktionell analysierbare, aus dem Verhalten bestimmter Einzelleistungen bzw. aus der Summe körperlicher und seelischer Zustands- und Funktionseigenschaften resultierende Beschaffenheit, besonders in Rücksicht auf die Beanspruchbarkeit und die Widerstandskräfte des Organismus" [Kraus (1)]. Der Konstitutionsbegriff hat von jeher eine grosse Rolle gespielt. Sollte er doch der Massstab sein, um die gesunde sowohl wie die leidende Menschheit auf Grund angeborener oder erworbener Eigenschaften in Gruppen zu teilen, die in Krankheitszuständen wie auch im täglichen Kampf ums Dasein ein typisches Verhalten zeigen. Dass die Konstitutionsforschung das Interesse immer weiterer Kreise auf sich zieht, hat seine Ursache in den bedeutenden Fortschritten, die die Medizin in den letzten Jahrzehnten gemacht hat. Mehr als in irgend einer anderen Epoche wird heute nicht nur in der Schulmedizin, sondern auf Grund der umfassenden Erkenntnisse auch bei dem Praktiker der Wunsch nach der Klärung der Aetiologie einer Erkrankung und nach einer entsprechenden kausalen Therapie zur Quelle erspriesslicher Nachforschungen. Eine grosse Bedeutung kommt vor allem dem Einfluss zu, den die Bakteriologie und die Lehre von den Infektionskrankheiten auf die Konstitutionsforschung ausübte. Bis heute ist die Frage noch immer ungelöst, warum von 20 Soldaten, die in derselben Kasernenstube liegen, nur ein Teil die Diphtherie bekommt, der andere gesund bleibt; warum von 2 Geschwistern, die gleichzeitig Scharlach bekommen, das eine der Krankheit erliegt, während das andere keinen bleibenden Schaden davonträgt; der überaus wechselnde Verlauf vollends der chronischen Infektionen wie Tuberkulose und Syphilis harren





noch gänzlich der Aufklärung. Die vielgenannte „Disposition“ ist nur ein lückenbüssendes Wort, ein Begriff ohne präzise Vorstellung. Bei anderen Krankheitserscheinungen stehen wir noch ratloser da. Ich will nur an die Arteriosklerose und die Gicht erinnern, deren sogar hereditäres Auftreten besonders für den Behafteten eine traurige Wahrheit ist.

Solche Fragen haben nun tatsächlich dazu geführt, Gruppenteilungen vorzunehmen, und da die Forscher dabei häufig ganz verschiedenartiges Material bearbeiten, so finden wir Gruppenteilungen nach den verschiedensten Gesichtspunkten. So unterschied Wunderlich eine starke, eine schwache und eine reizbare Konstitution und rubrizierte in diese die verschiedenen Krankheitszustände. Andere nahmen den Muskeltonus als Massstab für die Beurteilung der Konstitution. Eppinger und Hess teilten die Menschen nach dem Zustand ihres vegetativen Nervensystems in vagotonische und sympathikotonische ein usw. Alle diese Einteilungen konnten aber auf die Dauer trotz der geistreichen Ideen, die ihnen zugrunde liegen, nicht befriedigen. Für die medizinische Wissenschaft haben sie eine grosse Bedeutung gewonnen allein schon durch die fruchtbaren Forschungen, mit denen sie geschaffen wurden und die im Anschluss an sie zu weiteren Forschungen Anlass gaben. In der Konstitutionsforschung haben sie der Kritik nicht unbedingt standhalten können, und zwar wohl hauptsächlich aus dem Grunde, weil das subjektive Urteil hier den Ausschlag gab, und als unterscheidende Merkmale funktionelle Eigenschaften zum Prüfstein genommen wurden.

Einen neuen Weg schlug Beneke ein, indem er sich bemühte, auf anatomischer Grundlage eine Gruppierung vorzunehmen. Auf Grund exakter Messungen teilte er die Menschen nach den relativen Grössenverhältnissen der einzelnen anatomischen Apparate in solche Menschen, bei denen die Leistungsfähigkeit des ganzen Organismus hinter dem normalen Mittel zurückblieb, und in solche, wo das normale Mittel überschritten wurde. Zwischen beiden stand das normale Mittel, das nun von konstitutionellen Krankheiten frei bleiben musste.

Einen weiteren Fortschritt bedeutete die Gruppenteilung nach Ségaud und dessen Schule[1]), die auf Grund anthropometrischer Messungen und eingehender Studien der äusseren Verhältnisse der menschlichen Körperformen, gestützt auf die reichen Erfahrungen und Beobachtungen des bekannten Pariser Kriminalisten Bertillon, folgende Hauptgruppen unterscheidet:

1. Typus respiratorius, gekennzeichnet durch einen langen Thorax mit spitzem epigastrischem Winkel bei stark entwickelter mittlerer Gesichtspartie.

2. Typus digestivus, von gedrungenem Körperbau mit breitem epigastrischem Winkel und Neigung zu Fettansatz, sowie mit auffallend starker Entwicklung des unteren Drittels des Gesichts, d. i. der Gegend der Kauwerkzeuge.

3. Typus muscularis, durch besonders kräftigen Körperbau bei klassischer Entwicklung der Muskulatur und Ebenmässigkeit der Formen ausgezeichnet.

1) Vgl. Bauer.



4. Typus cerebralis, charakterisiert durch eine in einem gewissen Missverhältnis zum übrigen Körper stehende Grösse des Hirnschädels, der auch den Gesichtsschädel auffällig überragt.

Nun lässt sich durchaus nicht jeder Mensch in eine dieser Gruppen hineinpressen, sondern es gibt auch hier zahllose Zwischenstufen und Mischformen, wodurch die Unzulänglichkeit dieses Schemas letzten Endes bewiesen ist.

Die deutsche klinische Medizin fasst bei der Beurteilung des Körperbaues dessen äussere Gesamterscheinung, also in erster Linie das Skelettsystem, in zweiter Linie die Weichteile, Muskulatur und Fettpolster unter dem Begriff Habitus zusammen und unterscheidet im wesentlichen folgende Typen:

1. Habitus apoplecticus, ausgezeichnet durch starke Körperfülle, breiten, gedrungenen Brustkorb, der, meist fassförmig, durch emphysematöse Erweiterung der Lungen und einen breiten epigastrischen Winkel auffällt. Der Kopf ist gross und dick, der Hals kurz, die Muskulatur meist, besonders am Rumpf, gut entwickelt.

2. Habitus asthenicus = Asthenia universalis congenita (Stiller). Diese Gruppe umfasst die schlechtgenährten, muskelschwachen Individuen, meist jünger aussehend, als ihren Jahren entspricht, von grazilem Knochenbau. Der Hirnschädel überragt den Gesichtsschädel, der Unterkiefer ist schmal. Der Thorax ist flach, lang und schmal, kurz, der sog. Thorax paralyticus mit seinem spitzen epigastrischen Winkel und der häufig frei endigenden X. Rippe; meist besteht eine kyphotische Krümmung der Brustwirbelsäule. Auf die häufige Begleiterscheinung der Splanchnoptose hat Stiller gebührend hingewiesen.

3. Habitus phthisicus. Der Träger ist gekennzeichnet durch ein schmales, blasses Gesicht mit zartem Teint, lebhaften Augen, schwacher Muskulatur, leichter Erregbarkeit des Herzgefässsystems, langen, dünnen Armen und Händen und am wichtigsten durch den phthisischen Thorax mit seiner charakteristischen Verengerung der oberen Brustapertur, dem geringen dorso-ventralen Durchmesser, den steil abfallenden Rippen mit den engen Zwischenrippenräumen.

Neben diesen 3 Hauptgruppen finden wir dann noch Kümmerformen, Riesenwuchs und andere Besonderheiten des Habitus, so dass wir doch fast stets ohne grosse Mühe eine annähernde Klassifikation vornehmen können. Für den praktischen Arzt ist eine Einteilung in dieser Art ausreichend und nicht zu umständlich.

Anders für den, der sich speziell mit Konstitutionsfragen beschäftigt. Schon bei der oben gegebenen Beschreibung ist eine gewisse Aehnlichkeit zwischen dem Habitus asthenicus und dem Habitus phthisicus zu bemerken. Noch schwieriger wird es, wenn wir versuchen wollten, innerhalb der sehr umfangreichen Gruppen ein Individuum genauer zu beschreiben. Aber nicht nur für den reine Wissenschaft Treibenden wird dieser Mangel offenbar, er hat auch weitgehende praktische Bedeutung: für die geeignete Erziehung unseres Nachwuchses, an die wir beim Wiederaufbau unserer Volkskraft mehr denn je denken müssen, für die



Beurteilung der Versorgung unserer Kriegs- und Zivilinvaliden und nicht zuletzt für die Gutachtertätigkeit in der Reichs- und Privatversicherung.

Es lohnt daher wohl die Mühe, wenn ich im folgenden darzulegen versuche, wie wir mit geringen Hilfsmitteln sehr wohl imstande sind, den Habitus eines jeden Individuums mit einer die Grenze des Notwendigen durchaus erreichenden Sicherheit deskriptiv zu determinieren, so dass aus dem Befund sämtliche interessierenden Punkte der körperlichen Beschaffenheit mit Prägnanz ersichtlich werden.

Die ältesten Erhebungen in diesem Sinne verdanken wir der Militärmedizin. Hier wurden meist schon bei der Musterung Grösse, Gewicht und Brustumfang der Rekruten zahlenmässig registriert, um neben dem subjektiven Urteil des sachverständigen Untersuchers zugleich eine objektive Unterlage für die Beurteilung der Dienstbrauchbarkeit zu haben. Eine besonders grosse Rolle spielte aus technischen Gründen dabei die Körperlänge, nämlich wegen der Zuteilung der Rekruten zu den verschiedenen Truppengattungen. Ganz allgemein bekannt ist, dass z. B. bei der Garde als durchschnittliches Mindestmass eine Körperlänge von 170 cm angesetzt wurde. Andere Truppenteile, besonders bei den Verkehrstruppen, setzten die Körpermasse (172—175 cm) fest, die nicht überschritten werden durften, gleiches gilt auch für die verschiedenen Kavallerieregimenter, die im Interesse der Leistungsfähigkeit sowohl wie einer möglichst einheitlichen Formierung schon bezüglich des Pferdematerials gewisse Längen- und Gewichtszahlen nicht über- bzw. unterschreiten durften.

Die gleiche Methode ist dann bei unseren Lebensversicherungsgesellschaften angewandt worden, die in das vom Arzt auszufüllende Untersuchungsformular die objektive Angabe der Masse der Körperlänge, des Brustumfangs und des Gewichts aufgenommen haben.

Wenden wir uns nun diesen Punkten im einzelnen zu, so fällt uns bei der Körpergrösse der ausgewachsenen Menschen selbst innerhalb einer Populationsgruppe die grosse Variationsbreite auf, die, verglichen mit der Grössenvariation bei anderen Säugetieren, soweit man sie innerhalb der einzelnen Rassen ins Auge fasst, eine ganz mächtige ist. Umfangreiche Untersuchungen (Dikanski) sind darüber angestellt worden, welches wohl die Ursache für diese auffallende Erscheinung ist, und das Ergebnis ist ausser der Hypothese, dass die grosse Körperlängenvariation des Menschen als Zeichen seiner maximalen Domestikation angesprochen werden muss, folgendes: Die Variation wird bei der Bevölkerung einer Grossstadt eine um so breitere, je höher der soziale Stand der Kinder bzw. der Kindeseltern ist. Allerdings darf man dabei nicht vergessen, dass die Kinder der ärmeren Klassen in höherem Grade Einflüssen das Wachstum begünstigender und namentlich benachteiligender Art ausgesetzt sind als die mehr einheitlich und der Sitte der Zeit entsprechend gepflegten Kinder der Wohlhabenderen. Aber gerade die wohlhabenderen Klassen kommen für die Variation nach oben in Betracht durch ihre viel freizügigere, buntere (ja z. T. internationale) Vermischung gegenüber den viel einheitlicheren Verhältnissen der in bestimmten Bezirken ortsansässigen Arbeiterkreise und besonders Bauern, deren Bodenständigkeit von Gene-

ration zu Generation meist ein in Wuchs, Glaube, Tradition und Vaterlandsliebe gleichbleibendes Geschlecht entstehen lässt.

Auf Grund seiner Studien über den Habitus unserer Bevölkerung hat Brugsch als physiologische Variationsbreite die Körperlängen zwischen 190 cm und 150 cm beim Manne, bei der Frau im allgemeinen etwas niedriger, bis zu 138 cm angegeben, wobei sich sowohl das arithmetische Mittel wie der Häufigkeitswert bei gesunden Männern vom 22.—45. Lebensjahr zwischen 165 und 176 cm bewegt.

Was über 190 cm und unter 150 cm liegt, ist unbedingt als ausserhalb der physiologischen Breite anzusprechen. Während unter den Riesen sich aber solche finden, die in ihrem Habitus keine oder nur geringe Abweichungen von der Norm zeigen, müssen wir alle Kümmer- und Zwergformen unbedingt als pathologisch auffassen.

Wenden wir uns nun wieder den innerhalb der physiologischen Breite stehenden Wuchsformen zu, die wir nach Brugsch als Kleinwüchsige bis zu 167 cm, als Mittelwüchsige bis zu 173 cm und darüber als Hochwüchsige bezeichnen, so ist zu prüfen, ob aus dem Längenmass allein irgendein Schluss auf körperliche Wertigkeit geschlossen werden kann. Nach Brugsch neigen die langen Individuen stärker zum engbrüstigen Typ als die mittleren und kleinen, sind somit im Falle der vom Normaltyp häufig abweichenden schlechteren Organisation des Körperinnern, auch all den Schädlichkeiten und Konstitutionskrankheiten (besonders Tuberkulose) eher zugänglich, die für die Hochwüchsigen charakteristisch sind. Pfaundler hat gelegentlich der Schlägereien schon bei Münchener Schulkindern auf der Bavariawiese die Beobachtung gemacht, dass meist die länger gewachsenen Kinder den gedrungeneren unterlagen, sofern sie nicht ihr Heil in der Flucht suchten. So viel scheint jedenfalls festzustehen, dass die Längenüberlegenheit keinen physischen Vorteil mit sich bringt.

Dagegen finden wir bei den Kleinwüchsigen oft eine Neigung zum weitbrüstigen Typ und besonders bei der arbeitenden Klasse eine äusserst kräftig entwickelte Muskulatur, verbunden mit grosser Ausdauer bei anspannenden körperlichen Leistungen, so dass von einer körperlichen Minderwertigkeit der Kleinwüchsigen ganz und gar nicht gesprochen werden kann.

Bei den pathologischen Wuchsformen gilt für den exzessiven Hochwuchs im wesentlichen das für die Hochwüchsigen Gesagte, während bei den Kümmerwuchsformen wohl fast immer mit einer Verkümmerung des gesamten physischen und psychischen Organismus gerechnet werden muss.

Diese Ausführungen erhalten ihre Gültigkeit selbstverständlich nur für das ausgewachsene Individuum, behalten sie dann aber während des ganzen Daseins desselben, so dass sie dann auch für jede Altersklasse, die wir in Reihen untersuchen, immer wieder massgeblich sind. Der Körper hat mit dem 23.—25. Lebensjahr sein Längenwachstum beendet, die Körperlänge ist in ein stabiles Stadium eingetreten, das etwa bis zum 50. Lebensjahre dauert, um dann bis zum 80. Lebensjahre um einige Zentimeter zurückzugehen.



Bei der Stabilität der Körperlänge in der Zeit vom 25.—50. Lebensjahr wäre es von grosser Bedeutung, wenn uns allein die Körperlänge irgend einen, wenigstens annähernden Schluss auf die Konstitution des Organismus machen liesse. So einfach liegen aber die Dinge nicht, wie wir oben gesehen haben. Aus dieser Erkenntnis heraus ist auch in der Militärmedizin die Messung des Brustumfanges und des Körpergewichts zum Allgemeingut bei der Rekruteneinstellung geworden.

Die Dienstanweisung ging dahin, dass bei im übrigen normal entwickelter Statur der Brustumfang in Exspirationsstellung etwa der halben Körperlänge entsprechen soll. Der Brustumfang ist nämlich im Gegensatz zur Körperlänge kein Rassencharakter, sondern ein konstitutionelles Merkmal, das individuell in hohem Masse variiert. Bei der grossen Bedeutung, die dem Brustmass zukommt, ist es wichtig, auf die Technik der Untersuchung näher einzugehen. Die Feststellung des Brustmasses geschieht mittels eines genauen, in Zentimeter eingeteilten, 1,5—2 cm breiten Messbandes aus festem, nicht dehnbarem, aber auch nicht steifem Stoff, und zwar bei mittlerer Inspirationsstellung des Brustkorbes sowie bei äusserster Einatmung und äusserster Ausatmung. Die Messung ist mit dem dicht unter den unteren Schulterblattwinkeln und dicht unter den Brustwarzen, bei Frauen unter den Achseln und oberhalb des Ansatzes der Brüste, angelegten Messband auszuführen, wobei der zu Untersuchende eine möglichst ungezwungene, gerade Körperhaltung einnehmen soll. Die Differenz zwischen maximaler Ein- und Ausatmung soll dabei mindestens 5 cm betragen, und falls der exspiratorische Brustumfang nicht mindestens der halben Körperlänge entspricht, erklärt die Dienstanweisung nur solche Individuen für brauchbar, deren Brustkorb eine grössere Erweiterungsfähigkeit bei im übrigen besonders kräftigem Körperbau als Ausgleich bietet.

Diese Angaben reichten für die militärischen Zwecke aus; galt es doch hier bloss zu entscheiden, ob das betreffende Individuum zum Militärdienst tauglich ist oder nicht. Anders in der Anthropologie und bei der auf ihre Methoden sich stützenden klinischen Beurteilung des Menschen. Hier kommt es darauf an, in möglichst prägnanter Art den Umfang des Brustkorbes, so wie er sich bei zwangloser Körperhaltung dem Untersucher darbietet, zu beurteilen als Bewertungsfaktor für die Rasse bzw. für die Konstitution des Individuums. Eine solche Bewertung wäre dann einfach und mit den absoluten Werten möglich, wenn die Menschen, die verglichen werden, sämtlich gleich gross wären. Bei der oben geschilderten grossen Variationsbreite der Körperlängen der Menschen einer Populationsgruppe ist das absolute Mass des Brustumfanges als solches nicht zu verwerten. Es ist daher erforderlich, das Mass des absoluten Brustumfanges in Beziehung zur Körperlänge als Vergleichsgrösse zu bringen. Wir pflegen diese Bezeichnung nach der Formel: $x = \frac{\text{absoluter Brustumfang} \times 100}{\text{Körperlänge}}$ vorzunehmen und bezeichnen den gefundenen Wert als proportionellen Brustumfang. Bei einer Körperlänge von 170 cm und einem absoluten mittleren Brustumfang von 87 cm ist z. B. der



proportionelle Brustumfang 51,2. Landarbeiter pflegen einen grösseren, Schneider, Friseure, nicht sporttreibende Studenten einen kleineren proportionellen Brustumfang zu haben. Ausser der körperlichen Betätigung im und ausserhalb des Berufes spielen Vererbung und soziale Stellung eine grosse Bedeutung. Bei unserer Bevölkerung können wir einen proportionellen Brustumfang von 50—55 als Normaltyp ansprechen. Während das Längenwachstum mit 25 Jahren zum Stillstaud gekommen ist, ist der Brustkorb aber noch erweiterungsfähig. Wir alle kennen die günstige Wirkung des Sports, des Turnens, des Militärdienstes bei den jungen Männern unserer grossstädtischen Bevölkerung auf die Breitenentwicklung. Es liegt auf der Hand, dass ein engbrüstiger Mann, bei sonst gesunden Organen, im allgemeinen an Leistungsfähigkeit dem normal- und weitbrüstigen unterlegen ist. Hier sind Herz und Lungen in einen engen Raum eingezwängt, der oft auch eine geringere inspiratorische Erweiterungsfähigkeit besitzt; oft ist schon die Gesamtanlage des Herzgefässsystems, besonders bei engbrüstigen Hochwüchsigen, durch abnorme Kleinheit des Herzens und abnorme Enge des Gefässbandes charakterisiert. Dem Ausdehnungsbestreben der Lungen kann der Thorax infolge mangelhafter Elastizität (daher Thorax paralyticus) der Rippenknorpel, die röntgenographisch schon frühzeitig Kalkeinlagerungen erkennen lassen, und zwar an den unteren Rippenknorpeln beginnend und dann auf die oberen sich fortsetzend, in der Breite nicht folgen. So finden wir denn gerade bei den engbrüstigen Individuen den schmalen aber langen Thorax, mit tiefstehendem Zwerchfell und der häufigen Neigung zum Emphysem in den unteren Lungenabschnitten schon in jüngeren Jahren, im Röntgenbild leicht daran kenntlich, dass die unteren Rippen bereits weitere Zwischenräume aufweisen. Dass diese Individuen, die sich gleichzeitig durch ein graziles Skelettsystem auszeichnen, überhaupt den Typus cerebralis und Habitus asthenicus mit allen Syndromen repräsentieren, eine grosse Neigung zu tuberkulösen Erkrankungen, Ulcus ventriculi u. dgl. haben, ist eine allbekannte Tatsache. Unter den von mir diesbezüglich gemessenen über 25 Jahre alten Patienten unserer Poliklinik ohne nachweisbare tuberkulöse Lungenaffektion habe ich als kleinsten proportionellen Brustumfang die Zahl 46 gefunden. Es handelt sich dabei um einen 174 cm grossen, sehr blass aussehenden Mann ohne irgendwelche objektiven Krankheitserscheinungen, der bei seiner Körpergrösse von 174 cm nur 58 kg wog. Die leichte Erschöpfbarkeit war der Grund seines Besuches der Poliklinik. Ein Blick auf den zarten Körperbau und die schlecht entwickelte Muskulatur, das mangelhafte Fettpolster liess ihn als den Phänotyp dieser konstitutionellen Minderwertigkeit erscheinen.

Diese Ausführungen sollen nun keineswegs besagen, dass jeder Engbrüstige durchaus leistungsminderwertig sein muss. Wir haben oft genug Gelegenheit in der Poliklinik, zu beobachten, wie solche Individuen durch rationelle Uebungen in gemässigten Turn- und Sportvereinen sich eine sehr ansehnliche Muskelfülle erworben haben, die in einem gewissen Missverhältnis zum grazilen Knochenbau stand. Aber nicht jeder bringt es so weit, und dann ist er oft auch nicht imstande, den Muskel lange in



seiner relativen Hypertrophie (relativ im Vergleich zu der Muskelfülle, die wir erwartet hätten) zu erhalten.

In jeder Beziehung gegensätzlich verhalten sich dagegen die weitbrüstigen Menschen, und zwar um so mehr, je mehr der proportionelle Brustumfang bei ihnen die Zahl 55 überschreitet. Bei gleichem absoluten mittleren Brustumfang wird die Zahl des proportionellen Brustumfanges um so grösser, je kleiner das betreffende Individuum ist. Ich bin in der Lage, aus meinen eigenen Beobachtungen zwei Fälle gegenüberzustellen, die beide einen absoluten mittleren Brustumfang von 102 cm haben. Bei dem einen, einem ungelernten Arbeiter von 174 cm Körperlänge, bedeutet das einen proportionellen Brustumfang von 58,7, während der nur 158 cm grosse Feuerwehrmann (!) einen proportionellen Brustumfang von 64,7 hat. Dem grösseren proportionellen Brustumfange entspricht eine vermehrte Muskelfülle, sowohl an den Extremitäten, wie am Rumpf. Wenn solche Individuen keine Gelegenheit zu starker körperlicher Ausarbeitung haben, so setzen sie übermässig Fett an, sowohl im subkutanen Gewebe, als auch in den inneren Organen. Da die Körpermasse auf diese Weise im Laufe der Jahre ganz erheblich zunimmt, so muss das Herz zur Blutversorgung des Körpers ebenfalls mehr Arbeit leisten, was sich dann durch eine Hypertrophie des linken Ventrikels kundgibt. Da ein hypertrophisches Herz aber bei erhöhten Ansprüchen weniger leistungsfähig ist als ein normales Herz, so besteht für diese Kategorie immer die Gefahr einer Dekompensation, um so mehr, wenn der Zustand durch eine Arteriosklerose, sei es mit, sei es ohne Nephrosklerose kompliziert ist und die Anamnese überreichlichen Alkoholgenuss oder Nikotinmissbrauch aufweist.

Nun wird hier mit einem gewissen Schein von Recht der Einwurf gemacht werden, dass das alles längst bekannte Tatsachen sind, dass der Normaltyp eben der den anderen überlegene ist, und dass eben die erheblich nach oben und unten abweichenden Individuen in ihrer Gesamtkonstitution schlechter dastehen. Die Bedeutung dieser Ausführungen ist eben darin zu finden, dass uns die anthropologische Messung die Möglichkeit bietet, die Grenze zwischen dem Normotyp und den klinisch bereits wichtigen Variationen nicht nur schätzungsweise zu beurteilen, sondern bei jedem Individuum in objektiver Weise so zu formulieren, dass sich beim Lesen der Zahlen in einer Krankengeschichte oder Gutachten sofort ein richtiges Bild gewinnen lässt. Die Bedeutung dieses Endzieles wird, wenn es erreicht wird, von niemandem verkannt werden. Der Weg bis zur Gewöhnung an die Zahlenbegriffe ist ein kurzer. Wichtig ist nur, dass allgemein nach der gleichen Methode gemessen wird.

Aus diesem Grunde will ich noch einmal auf den proportionellen Brustumfang zurückkommen, um auch dem Einwand entgegen zu treten, dass gerade der Brustumfang ein nur ungenaues Mass zur Determinierung des Habitus sein kann, da ja der knöcherne Thoraxumfang durch diese Messmethode nicht genau bestimmt werden kann infolge der verschieden dicken Ueberlagerung durch die Muskulatur und das Fettpolster. Nun



habe ich oben schon darauf hingewiesen, dass die Engbrüstigen im allgemeinen magerer, die Weitbrüstigen üppiger in Fett und Muskulatur eingebettet sind; uns kommt es bei der zahlenmässigen Bestimmung des Habitus ja vor allem darauf an, nicht den knöchernen Thoraxumfang zu fixieren, sondern das für die Beurteilung der Konstitution Wesentliche. Dass wir aber für jeden Fall im proportionellen Brustumfang eine gut brauchbare Methode haben, will ich im folgenden beweisen. Der eben gemachte Einwand lässt sich leicht entkräften, wenn wir neben der Berechnung des proportionellen Brustumfanges ein anderes Mass an einer Stelle des Thorax nehmen, wo wir ohne erhebliche Weichteilüberlagerung der Rippen die geradlinige transversale Breite des Thorax bestimmen. Die dafür zweckmässigste Stelle ist die unterhalb der Achselhöhle gelegene seitliche Thoraxwand, die auch bei den fettleibigsten und muskelreichsten Individuen die Rippen dicht unter der Haut durchfühlen lässt, und zwar in Mamillenhöhe, d. i. etwa in Höhe der IV. Rippe. Als Messapparat dient ein modifizierter Stangenzirkel, d. i. ein mit Zentimetereinteilung versehener Holzstab, auf dem zwei lotrechte Stäbe verschieblich sind. Während der eine davon auf dem Nullpunkt fixiert wird, greift der andere ähnlich einer Schublehre die gesuchte Entfernung ab und lässt sie auf der Zentimetereinteilung ablesen. An 100 erwachsenen Männern unserer Poliklinik und Klinik habe ich beide Masse nebeneinander festgestellt, sie in der beim proportionellen Brustumfang geschilderten Weise in bezug auf die Körperlänge in Relation gebracht und in der folgenden Tabelle nebeneinander gestellt.

| $\frac{\text{Transversaler Brustdurchmesser} \times 100}{\text{Körperlänge}}$ | Proportioneller Brustumfang | |
|---|---|---|
| | Mittel | Variation breite |
| 13,5—13,9 | 45,4 | 45,3—45,5 |
| 14,0—14,9 | 46,8 | 46,0—51,5 |
| 15,0—15,4 | 49,8 | 46,9—53,8 |
| 15,5—15,9 | 51,2 | 46,4—56,1 |
| 16,0—16,4 | 50,2 | 48,8—52,3 |
| 16,5—16,9 | 52,3 | 49,1—58,7 |
| 17,0—17,4 | 53,9 | 52,8—58,8 |
| 17,5—17,9 | 56,9 | 52,8—61,3 |
| 18,0—18,9 | 58,5 | 54,2—63,3 |
| 19,5 (einzelner Fall) | 64,7 | — |

Aus der Tabelle ergibt sich eine vollständige stetige Uebereinstimmung der parallel geschriebenen Werte. Des weiteren zeigt sich, dass der transversale Brustdurchmesser, auf 100 cm Körperlänge bezogen, bei den beobachteten Fällen eine höchste Schwankungsbreite von 6 aufweist, während der proportionelle Brustdurchmesser gleichzeitig einen weit grösseren Spielraum hat, nämlich fast 20. Da beide parallel gehen, so sind beide prinzipiell gleichwertig, der proportionelle Brustumfang als der prägnantere dürfte aber für klinische Zwecke den Vorrang geniessen, zumal da die Messung des Brustumfanges mit dem Bandmass keine besondere Apparatur erfordert, wie etwa die Messung des transversalen Brustdurchmessers mit dem oben beschriebenen Messinstrument.

Was für die Mittelwerte gesagt wurde, gilt in gleicher Weise für die Zahlen, die die Variationsbreite des proportionellen Brustumfangs angeben. Erscheint zwar auf den ersten Blick die Variationsbreite etwas gross, so zeigt sich doch in auffallender Weise sowohl bei den Minimal- wie bei den Maximalzahlen das starke Ansteigen der Werte.

Habe ich soeben den Nachweis geführt, dass wir mit der Berechnung des proportionellen Brustumfanges uns nicht einer fehlerhaften Beurteilung des Thorax hingeben, so will ich nun durch eine weitere Darlegung auseinandersetzen, dass die Bedeutung der Berechnung des proportionellen Brustumfanges tatsächlich für die Beurteilung der Gesamtkonstitution ein integrierender Faktor ist.

Bereits im Eingange meiner Arbeit habe ich der bei der Rekruteneinstellung üblichen Wägung und Registrierung des Körpergewichts gedacht. Auch in den Krankenhäusern pflegt eine Wägung der Patienten sowohl bei der Aufnahme als auch während ihres Aufenthaltes in bestimmten Abständen vorgenommen zu werden. Ihre Bedeutung wird in der Kontrolle der Gewichtsschwankungen, besonders z. B. bei Stoffwechselerkrankten und Tuberkulösen durchaus richtig eingeschätzt. Von dem Anfangsgewicht bei der Aufnahme oder bei der Untersuchung von Patienten in ambulanter poliklinischer oder privater Behandlung wird nur selten der gebührende Gebrauch gemacht. Dass die Wägung bei Einstellung der Rekruten ebenfalls nur bei auffallenden Abweichungen vom Mittelgewicht berücksichtigt wird, hat seine Ursachen, die aus dem folgenden ebenfalls ersichtlich werden.

Durch das Gewicht versuchen wir uns einen Begriff zu machen über den Ernährungszustand usw. des Patienten, kurz über seine Gesamtkörperfülle. Wir müssten nun, um dies zu erreichen, Tabellen haben, in denen nicht nur die der Körperlänge entsprechenden mittleren Gewichtszahlen verzeichnet sind, aus denen wir bei dem stark wechselnden Habitus der Gleichgrossen nur ablesen können, wieviel Kilogramm der einzelne nach oben oder unten von dem für die Grösse berechneten Durchschnittsgewicht abweicht. Vielmehr interessierte es uns, wenn wir imstande wären, ausser dem Gewicht genaue Bestimmungen des Körpervolumens vorzunehmen und daraus vergleichende Schlüsse zu ziehen. Das ist aber am Lebenden unmöglich, nicht so sehr wegen der wechselnden Zusammensetzung des Körpers aus verschiedenen Gewebsqualitäten, als vielmehr durch den gewissen Zufälligkeiten ausgesetzten jeweiligen Gasgehalt des Körpers, besonders der Lungen und des Magendarmkanals.

Wären alle Menschen gleich gross, so wäre das Körpergewicht ein guter Index für den Vergleich ihrer Gesamtkörperfülle. Da dem aber nicht so ist, sind wir gezwungen, das Körpergewicht und die Körperlänge miteinander in Relation zu bringen, so dass rechnerisch und klinisch brauchbar daraus eine Beurteilung der Konstitution des Individuums möglich wird. Sowohl die Broca'sche Formel wie der Vergleich des Körpergewichts des Individuums mit den nach Alter und Grösse empirisch aufgestellten Gewichtszahlen, wie sie von Quetelet, Gärtner und am ausgiebigsten von Hassing aufgestellt sind, entsprechen diesen Anforde-



rungen nur in unvollkommenem Masse. Wir müssten die aus den Tabellen abgelesene Zahl mit dem Gewicht des Individuums vergleichen und erführen dann erst, ob ein annäherndes Normalgewicht, ob Ueber- oder Untergewicht besteht. In allen diesen Tabellen ist aber ein wesentlicher Punkt für die Beurteilung des Körpergewichts ausser acht gelassen, nämlich die hohe Bedeutung, die der proportionelle Brustumfang für die Beurteilung der Konstitution hat. Denn es ist doch ganz deutlich, dass bei gleicher Körperlänge und gleichem Gewicht der Brustumfang eine ganz erhebliche Rolle für das Mass der Körperfülle spielt. Nun habe ich an einer Anzahl männlicher Individuen im Wachstumsalter das Verhältnis des proportionellen Brustumfangs zu dem „Index der Körperfülle" geprüft, der von Rohrer für anthropologische Untersuchungen angegeben worden ist. In der Veröffentlichung des Resultats habe ich die Ueberlegenheit dieser Berechnungsart gegenüber dem Vergleich der linearen Grösse der Körperlänge mit der dreidimensionalen des Körpergewichts durch einfache prozentuale Umrechnung und gegenüber dem Livi'schen Index ponderalis dargelegt. Das Ergebnis meiner Untersuchungen zeigte, dass die Zahlen des proportionellen Brustumfanges und die Zahlen des Index der Körperfülle nach Rohrer parallel laufen. Die Rohrer'sche Formel lautet: Index der Körperfülle $= \frac{\text{Körpergewicht}}{\text{Körperlänge}^3} \times 100$.

Im folgenden gebe ich die durch ihre genauen Angaben ausgezeichnete Brugsch'sche sowie die Hassing'sche Tabelle der Durchschnittsgewichte wieder und gebe zu beiden die Umrechnung der angegebenen Messungen nach der Rohrer'schen Formel.

Tabelle I.

**Durchschnittsgewicht und exzessive Abweichungen des Durchschnittsgewichts bei Männern von durchschnittl. 25 Jahren (zwischen 22 u. 28) an 1200 Beobachtungen (nach Brugsch) nebst Berechnung des Index der Körperfülle für die gefundenen Zahlen.**

| Körperlänge (cm) | Körpergewicht | | | Rohrer'scher Index der Körperfülle | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Durchschnittsgew. | Maximale Abweichung | Minimale Abweichung | Durchschnitt | Maximale Abweichung | Minimale Abweichung |
| 155—156 | 55,00 | 70,00 | 46,50 | 148,0 | 188,0 | 125,0 |
| 157—158 | 58,40 | 71,00 | 50,50 | 151,0 | 183,5 | 130,5 |
| 159—160 | 60,30 | 74,00 | 52,00 | 150,0 | 184,0 | 129,5 |
| 161—162 | 61,50 | 75,00 | 51,00 | 147,5 | 180,0 | 122,5 |
| 163—164 | 63,00 | 81,00 | 52,00 | 145,5 | 187,3 | 120,0 |
| 165—166 | 63,50 | 75,00 | 50,00 | 141,6 | 167,1 | 111,6 |
| 167—168 | 64,00 | 78,00 | 51,00 | 137,0 | 167,2 | 109,3 |
| 169—170 | 65,05 | 85,00 | 52,00 | 134,7 | 176,0 | 107,5 |
| 171—172 | 66,40 | 81,00 | 55,00 | 132,8 | 162,0 | 110,0 |
| 173—174 | 66,80 | 84,00 | 59,00 | 129,0 | 162,0 | 114,0 |
| 175—176 | 67,30 | 80,00 | 53,00 | 125,6 | 149,2 | 99,5 |
| 177—178 | 70,40 | 93,00 | 60,00 | 126,9 | 167,5 | 108,2 |
| 179—180 | 70,80 | 86,00 | 60,00 | 123,5 | 150,0 | 104,9 |
| 181—182 | 71,20 | 78,00 | 66,00 | 120,0 | 131,6 | 111,2 |
| 183—184 | 77,50 | 82,00 | 73,00 | 119,0 | 134,1 | 119,0 |
| 185—186 | 77,80 | 86,50 | 70,00 | 123,0 | 136,9 | 110,3 |
| 187—188 | 78,00 | 82,00 | 73,00 | 119,6 | 127,2 | 111,9 |





Tabelle IIa.

**Verhältnis des Körpergewichts (kg) zur Körperlänge in verschiedenen Lebensaltern (Hassing).**

| Körperlänge (cm) | 15—24 J. | 25—29 J. | 30—34 J. | 35—39 J. | 40—44 J. | 45—49 J. | 50—54 J. | 55—59 J. | 60—64 J. | 65—69 J. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 150 | 53,43 | 56,28 | 57,10 | 59,37 | 60,00 | 60,02 | 60,02 | 60,02 | 58,12 | — |
| 152 | 54,27 | 56,14 | 57,99 | 59,40 | 60,30 | 60,71 | 60,71 | 60,71 | 59,20 | — |
| 154 | 55,00 | 56,98 | 58,36 | 59,43 | 60,62 | 61,37 | 61.37 | 61,37 | 60,20 | — |
| 156 | 55,72 | 57,23 | 58,94 | 59,87 | 61,18 | 62,07 | 62,07 | 62,07 | 61,37 | — |
| 158 | 56,54 | 58,33 | 59,71 | 60,65 | 61,96 | 62,90 | 62,90 | 62,90 | 62,45 | — |
| 160 | 57,60 | 59,41 | 60,77 | 61,68 | 63,05 | 63,95 | 63,95 | 63,95 | 63,50 | 63,50 |
| 162 | 59,08 | 60,90 | 62,20 | 63,10 | 64.45 | 65,05 | 65,37 | 65,37 | 64,94 | 64,52 |
| 164 | 60,20 | 62,00 | 63,40 | 64,30 | 65,63 | 66,11 | 66,80 | 66,80 | 66,34 | 65,82 |
| 166 | 61,44 | 63,25 | 64,59 | 65,53 | 66,86 | 67,28 | 68,23 | 68,23 | 67,98 | 67,28 |
| 168 | 62,88 | 64,76 | 66,11 | 67,02 | 68,40 | 68,74 | 69,77 | 69,77 | 69.77 | 68,72 |
| 170 | 64,30 | 66,42 | 67,84 | 68,78 | 70,19 | 70.59 | 71,50 | 71,50 | 71,50 | 70,56 |
| 172 | 65,73 | 67,94 | 69,32 | 70,53 | 71,94 | 72.36 | 73,29 | 73,29 | 73,29 | 72,87 |
| 174 | 67,18 | 69.40 | 71.00 | 72,32 | 73,73 | 74,15 | 74,89 | 75,10 | 75,10 | 75,10 |
| 176 | 68,62 | 70,85 | 72,83 | 74,13 | 75,50 | 75,90 | 76,40 | 76,90 | 77,02 | 77,02 |
| 178 | 70,10 | 72,34 | 74,58 | 76,00 | 77,30 | 77,74 | 78,19 | 78,64 | 79,25 | 79,23 |
| 180 | 71,82 | 74,09 | 76,39 | 78,10 | 79,09 | 79,89 | 79,98 | 80.42 | 81,23 | 81,23 |
| 182 | 73,91 | 76,18 | 78,45 | 80,22 | 80,83 | 82,02 | 81,73 | 82,23 | 83,13 | 83,11 |
| 184 | 75,82 | 78,51 | 80,58 | 82,40 | 82,82 | 84,21 | 83,71 | 84,21 | 84,71 | 84,72 |
| 186 | 77,61 | 81,00 | 82.82 | 84,61 | 85,12 | 86,45 | 85,90 | 86,27 | 86,02 | 86,00 |
| 188 | 79,88 | 83.52 | 85,33 | 87,10 | 88,08 | 88,98 | 88,00 | 88,00 | 87,10 | 87,15 |
| 190 | 81,70 | 85,70 | 87,8[illegible] | 89,74 | — | — | — | — | — | — |

Tabelle IIb.

**Körpergewicht und Körperlänge in verschiedenen Lebensaltern (nach Hassing). Umgerechnet in den Rohrer'schen Index der Körperfülle.**

| Körperlänge (cm) | 15—24 J. | 25—29 J. | 30—34 J. | 35—39 J. | 40—44 J. | 45—49 J. | 50—54 J. | 55—59 J. | 60—64 J. | 65—69 J. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 150 | 157,6 | 166,5 | 169.5 | 177,8 | 177,8 | 177.8 | 177.8 | 177,8 | 172,2 | — |
| 152 | 154,6 | 160,1 | 165.0 | 169.1 | 171,8 | 173,0 | 173,0 | 173.0 | 168,5 | — |
| 154 | 151,0 | 155,9 | 160.0 | 162.7 | 166,4 | 167.9 | 167.9 | 167,9 | 165,0 | — |
| 156 | 149.8 | 153.8 | 158,3 | 160.9 | 164 5 | 167,0 | 167,0 | 167.0 | 165.0 | — |
| 158 | 143,0 | 147,6 | 151,2 | 153,8 | 156,8 | 159.2 | 159,2 | 159,2 | 158.0 | — |
| 160 | 140.5 | 144,8 | 148,1 | 150.5 | 154,0 | 156,0 | 156.0 | 156.0 | 155.0 | 155,0 |
| 162 | 139 2 | 139.3 | 143.2 | 146,3 | 148.6 | 151,9 | 153.2 | 153.9 | 153 9 | 151,7 |
| 164 | 136,2 | 140,5 | 143.8 | 146.0 | 149,0 | 150.2 | 151.6 | 151,6 | 150,5 | 149,3 |
| 166 | 134,3 | 138.6 | 141,8 | 143,8 | 146,5 | 147,0 | 149.5 | 149.5 | 148.5 | 157.3 |
| 168 | 132,9 | 136,9 | 139,8 | 141,7 | 144,5 | 145,3 | 147.3 | 147.3 | 147.3 | 145,2 |
| 170 | 131,0 | 135,2 | 138,2 | 140,1 | 143,1 | 144.0 | 145,7 | 145.7 | 145.7 | 143,9 |
| 172 | 129,0 | 133,3 | 136,0 | 138,6 | 141,3 | 142,1 | 144.0 | 144 0 | 144.0 | 143,0 |
| 174 | 127.5 | 131.6 | 135,0 | 137,2 | 140,0 | 141,0 | 142 0 | 142.5 | 142.5 | 142.5 |
| 176 | 126.0 | 129,9 | 133.5 | 136,0 | 138,5 | 139,5 | 140,1 | 141,0 | 141,3 | 141,3 |
| 178 | 124.5 | 128 3 | 130,0 | 135.0 | 137,0 | 138,0 | 138 9 | 139.6 | 140,5 | 140,4 |
| 180 | 123.0 | 127,2 | 131.0 | 134 0 | 136.0 | 135,0 | 137,2 | 137,9 | 139,3 | 139.3 |
| 182 | 122,5 | 126,2 | 130,1 | 133 0 | 134,0 | 136,0 | 135,3 | 136,2 | 137,8 | 137.8 |
| 184 | 121,6 | 126,1 | 129.3 | 132,4 | 133.1 | 135.2 | 134,3 | 135,2 | 136,0 | 131,6 |
| 186 | 120,9 | 126,0 | 128,9 | 131,8 | 132,2 | 134,5 | 133,3 | 134,0 | 133.8 | 133,8 |
| 188 | 120,2 | 125.6 | 128.2 | 131,1 | 132,6 | 133,9 | 132,5 | 132,5 | 131,2 | 131,2 |
| 190 | 119,4 | 124,9 | 128,0 | 130,9 | — | — | — | — | — | — |

Der hohe Wert dieses Index der Körperfülle liegt darin, dass wir nach Bestimmung der Körperlänge und des Gewichts eines Menschen durch Nachschlagen in einer Tabelle[1]) kleinsten Umfanges wie sie jeder

1) Die Tabelle ist in Vorbereitung und wird demnächst erscheinen.

Medizinalkalender und jedes Arzneitaschenbuch mit sich führen kann, den Ernährungszustand oder die Körperfülle durch eine einzige Zahl unzweideutig fixieren können, und zwar präziser, als dies durch die bisherigen Methoden üblich war. Die zahlreichen Formeln, vor allem die wegen ihrer Bequemlichkeit sehr bevorzugte Broca'sche Formel, die als Normalgewicht = (Körperlänge in cm — 100) × Kilogramm angab, können Ansprüchen auf Genauigkeit nur schlecht standhalten, und auf dieser Grundlage ein Uebergewicht bis zu 10 pCt. als noch normal und darüber als relative Fettsucht, über 25 pCt. mehr aber als manifeste Fettsucht zu bezeichnen, ist eine Rechnung, die wohl in vielen Fällen zutreffen mag, aber nicht geeignet ist, dem späteren Begutachter einen ungetrübten prägnanten Eindruck zu geben.

Im Gegensatz hierzu gibt uns der Index der Körperfülle ein untrügerisches Bild des Ernährungszustandes in einer stetig fortschreitenden Skala mit Intervallen, die gross genug sind, um jeden Irrtum ausschliessen zu können. Unter meinen Selbstbeobachtungen an erwachsenen Männern ist der niedrigste Wert 83, der höchste 206. In dem ersten Falle handelt es sich um einen 50 Jahre alten Sattler, der im Beginn der Rekonvaleszenz nach einer langdauernden Enteritis stand und bei einer Körperlänge von 175 cm nur $44^1/_2$ kg wog, während der zweite, ein Feuerwehrmann (!) von 33 Jahren mit manifester Fettsucht, 81 kg bei einer Körperlänge von nur 158 cm wog.

Wie fliessend die Uebergänge zwischen diesen Extremen sind, lässt sich leicht aus der Tabelle erkennen, wo ich die von Hassing angegebenen Messungen an 74 102 amerikanischen Versicherten in der von mir empfohlenen Weise umgerechnet habe. In der Originaltabelle sehen wir, wie für jedes Alter mit zunehmender Körpergrösse auch das Durchschnittsgewicht wächst. Aus meiner Umrechnung aber geht hervor, dass mit zunehmender Grösse bei den angegebenen Gewichten die Körperfülle abnimmt. Dass dem so ist, zu beweisen, genügt eine einfache Ueberlegung. Die weisse Rasse hat zwei gleich weit verbreitete Phänotypen: die kürzere gedrungene und die grössere schlankere Form. Wenn wir z. B. in der Jahresklasse der 40—44jährigen diesem nachgehen, so finden wir tatsächlich

| | | | |
|---|---|---|---|
| bei 150 cm | den Index der Körperfülle | = | 177,8, |
| „ 160 „ | „ „ „ „ | = | 154,0, |
| „ 170 „ | „ „ „ „ | = | 143,1, |
| „ 180 „ | „ „ „ „ | = | 136,0, |
| „ 190 „ | „ „ „ „ | etwa | 131,0. |

Der Index der Körperfülle gibt uns also die Möglichkeit, mit einer einzigen Zahl auszudrücken, ob wir eine gedrungene oder schlanke Form vor uns sehen, und eine genaue Vergleichsmöglichkeit.

Durchmustern wir nun eine Reihe der Tabelle horizontal, so zeigt sich bei den absoluten Werten eine Gewichtszunahme bis zum 45. bis 50. Lebensjahre und schliesslich ein geringes Absinken. Wie prägnant dasselbe bei dem Index der Körperfülle zutage tritt, ergibt sich aus einem Vergleich mit der Umrechnung, beispielsweise bei der Zeile der



Körperlänge von 170 cm. Während das Gewicht von 64,30 auf 71,50 kg steigt, vergrössert sich der Index der Körperfülle von 131 auf 145,7, und der geringe Gewichtsverlust von 71,50 auf 70,56 kg hat bei der Indexzahl ein Absinken von 145,7 auf 143,9 zur Folge.

Nun habe ich oben schon kurz bemerkt, dass in dem Index der Körperfülle ein Parallelgehen mit dem proportionellen Brustumfang von mir früher nachgewiesen worden ist. Auch in dieser Tabelle wird das deutlich, wenn wir uns erinnern, dass Brugsch nachgewiesen hat, dass mit dem Aufhören des Längenwachstums eine Breitenentwicklung einsetzt, die erst am Ende der 40er Jahre ihren Höhepunkt erreicht, um nach einem längeren Stillstand beim Greise wieder abzufallen. Noch prägnanter, weil hier nicht die Gewichtszahlen parallel gehen, werden die Beziehungen des Rohrer'schen Index zum proportionellen Brustumfang aber bei dem Vergleich einer Altersklasse in den verschiedenen Körperlängen. Wenn Brugsch wörtlich sagt: die langen Individuen neigen stärker zum engbrüstigen Typ hin als die kleinen, die kleinen stärker zum weitbrüstigen als die grossen, so kann dies nur als der beste Beweis meiner Ausführungen gelten.

Soviel ich aus dem mir bis jetzt vorliegenden Material übersehen und aus dem Vergleich mit den Hassing'schen Normalzahlen feststellen kann, dürfte bei einem einigermassen guten Körperbau des ausgewachsenen Individuums entsprechend den von Brugsch als Optimum angegebenen Werten für den proportionellen Brustumfang von 50—55 die Zahl für den Index der Körperfülle 125 nicht unterschreiten und 175 nicht übersteigen.

Wenn trotzdem in der Tabelle I der Index der Körperfülle bei 1200 Soldaten (nach Beobachtungen von Brugsch) zum Teil, besonders bei den längeren Individuen, niedriger liegt, so ist das mit gutem Recht darauf zurückzuführen, dass wir es mit einer Altersklasse zu tun haben, deren Breitenintegration noch nicht abgeschlossen ist. Von besonderem Interesse war es mir daher auch, als ich in diesen Tagen in dem von Geigel[1]) aufgestellten Kanon des jungen Soldaten als Normotyp für das Prädikat „vortrefflich" bei einer Körpergrösse von 168 cm als notwendig das Gewicht von 68 kg verzeichnet fand, was einem Index der Körperfülle gleich 143,6 entspricht.

Die praktische Bedeutung dieser Feststellungen wird nun sofort deutlich, wenn ich aus meinen Beobachtungen die Krankheiten nenne, die sich auf die verschiedenen Gruppen der Werte für den Index der Körperfülle verteilen. Abgesehen von dem einen bereits oben erwähnten Fall von langwieriger Enteritis mit starkem Kräfteverfall, bei dem die Diagnose (vielleicht Ulcera intestinalia) zurzeit noch nicht sichergestellt

1) In der oben angeführten Tabelle des Durchschnittsgewichts bei Soldaten nach Brugsch findet sich für die Körperlänge von 168 cm als Durchschnittsgewicht 64 kg angegeben. Wenn nun Geigel in seinem Kanon des jungen Soldaten als Durchschnitt 68 kg verlangt, so begründet er selbst dies durch seine Auslese, bei der er aus bestem Menschenmaterial nur die von ihm als „vortrefflich" zensierten Individuen seinen Berechnungen zugrunde legte.



war, handelte es sich bei sämtlichen Individuen mit einem Index der Körperfülle unter 100 um mehr oder minder erheblich vorgeschrittene Lungentuberkulosen. Ueber 100 beginnen dazwischen allmählich Diabetes mellitus, Magenkarzinom, Habitus asthenicus, Ulcus ventriculi und Bronchitis purulenta die Oberhand zu gewinnen. Ueber 125 finden wir vornehmlich Malaria, Leberkrankheiten, Herzfehler, Nierenentzündungen, und bei noch weiterem Zunehmen des Index die verschiedenen Grade der Fettsucht, Arteriosklerose, Schrumpfnieren, Arthritiden, luetische Aorten- und Lebererkrankungen, z. T. mit erheblichem Aszites.

Wir können also direkt nach der Zahl des Rohrer'schen Index uns jederzeit eine genaue Vorstellung von der Körperfülle eines Individuums machen, ohne je dasselbe gesehen zu haben. Je kleiner der Index beim ausgewachsenen Individuum ist, um so mehr neigt der betreffende Körper zur Schlankheit mit ihren schädigenden Nachteilen, die wir in Stiller's Morbus asthenicus und Brugsch's konstitutioneller Magerkeit, im kümmernden Hochwuchs Kraus' kennen gelernt haben, während auf der anderen Seite der optimalen Werte mit zunehmendem Index die Körperfülle eine Grösse erreicht, die die lebenswichtigen Organe, Herz, Leber, Nieren usw. zu einer so vermehrten Arbeitsleistung zwingt, dass früher oder später die für diese Konstitution als typisch bekannten Krankheitsformen eintreten, da ja die Vermehrung der funktionsfähigen Substanz des Herzmuskels z. B. oder der Nieren nicht mit der Vermehrung der Körperfülle gleichen Schritt zu halten vermag.

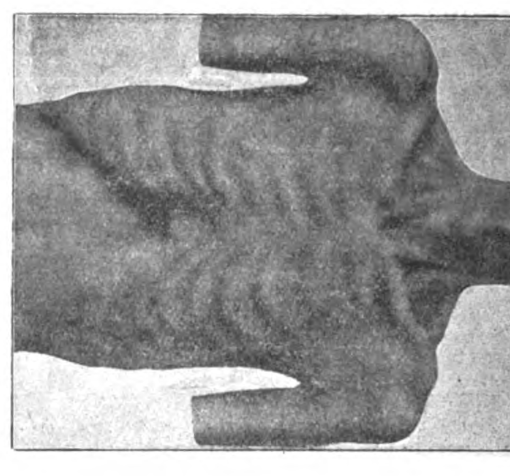
Der hohe Wert gerade des Index der Körperfülle scheint mir darin zu liegen, dass uns diese einzige Zahl bereits eine äusserst genaue Vorstellung von der Dicke einer Person gibt, eine Vorstellung, wie wir sie uns aus den absoluten Massen der Körperlänge und des Gewichtes nicht ohne weiteres bilden können. Jede Zahl des Index der Körperfülle passt nur auf einen bestimmten Typ in jeder Körperlänge, schon der nächstähnliche weist eine deutliche zahlenmässige Differenz auf.

Zum Schluss möchte ich noch auf ein Symptom hinweisen, das mir für die Beurteilung der Konstitution eine Bedeutung zu spielen scheint. Wir finden oft bei jugendlichen Individuen, besonders im Wachstumsalter, bei Knaben mehr als bei Mädchen, eine Schlaffheit der Muskulatur, die sich teilweise in dem flügellförmigen Abstehen der Schulterblätter — soweit dies nicht durch eine Kyphose der Brustwirbelsäule bedingt ist — manifestiert, die aber noch auffallender an der Stellung der Schlüsselbeine erkannt werden kann. In der Norm pflegen die Schlüsselbeine vom Sternoklavikulargelenk aus in schwacher Bogenlinie lateral- und aufwärts zu ziehen, wobei ein Winkel mit der Sagittallinie zustande kommt, der sich bei gut gewachsenen Individuen in der Variationsbreite zwischen 105° und 115° bewegt. Dieser Winkel wird aber bei der Hypotonie der Gesamtmuskulatur dadurch kleiner, dass die Schultermuskulatur nicht mehr das schwere Schulter- und Armskelett nebst seinen Weichteilen im Gleichgewichtszustand zu tragen vermag, sondern nun durch den ständigen Zug überdehnt wird. Dadurch kommt die Erscheinung zustande, dass das Schlüsselbein gegen die mediale Senkrechte nur noch einen Winkel



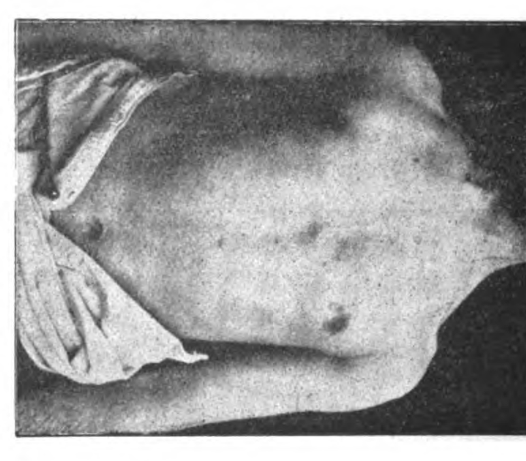



Abbildung 1.



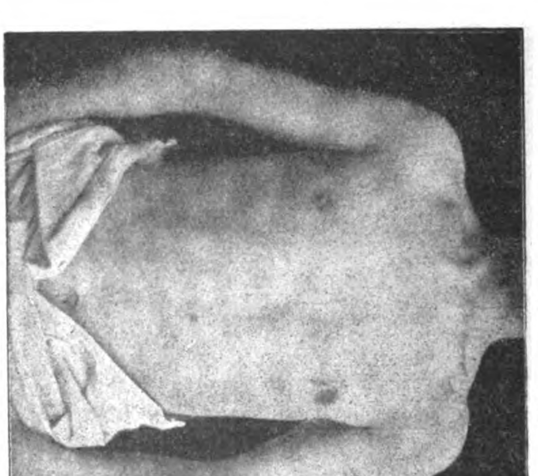
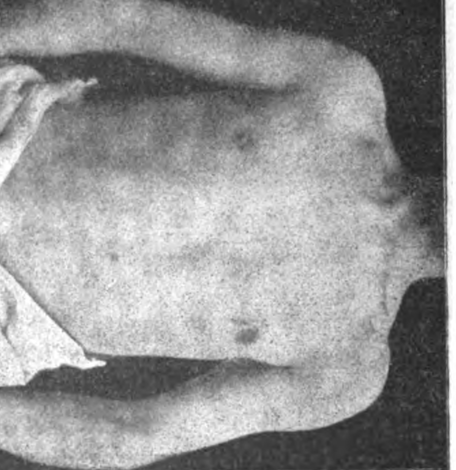
Gewöhnliche Stellung der Schlüsselbeine beim Erwachsenen (nach Oskar Schultze, Topographische Anatomie.)

Abbildung 2a.



Fall von extremer Senkung der lateralen Schlüsselbeinenden mit langen herabsinkenden Schultern.

Abbildung 2b.

Derselbe Fall. Der Schultergürtel wird durch aktive Muskelanspannung in annähernd normale Stellung gebracht.

bildet, der bis auf 90° und darunter gehen kann, so dass das laterale Ende des Schlüsselbeins horizontal oder sogar tiefer steht als der mediale Teil. In den Weichteilen wird dies, je kleiner der Winkel wird, um so deutlicher in den lang herabfallenden Schultern. Diese abweichende Stellung der Schlüsselbeine kann noch dadurch erheblich vermehrt werden, wenn solche schwächlichen Kinder frühzeitig zu schweren Arbeiten herangezogen werden, denen der Körper nicht gewachsen ist (z. B. Wasser zu tragen; in Molkereien Milchkannen ein- und auszuladen, die bis zu 20 Liter fassen). Diese einmal erworbene Anomalie pflegt während des ganzen Lebens nicht wieder ausgeglichen zu werden, der gesunkene Schultergürtel mit dem abnorm kleinen Schlüsselbeinwinkel gegen die mediale Senkrechte behalten ihr charakteristisches Gepräge und bieten dem Arzt noch am 50jährigen Manne ganz wesentliche Anhaltspunkte für die Beurteilung eines längst überwundenen minderwertigen Stadiums, wenn der Anbau einer kräftigen Muskulatur und eines guten Fettpolsters die sonstigen Zeichen einer früheren konstitutionellen Schwäche im Habitus nicht mehr vermuten lassen.

## Literaturverzeichnis.

1) Kraus, Körpermass und Körperproportion im Zusammenhang mit Entwicklung, Wachstum und Funktion als Gegenstand der Konstitutionslehre. Militärärztliche Sachverständigentätigkeit auf dem Gebiete des Ersatzwesens und der militärischen Versorgung. — 2) Brugsch-Schittenhelm, Lehrbuch klinischer Untersuchungsmethoden. — 3) Stiller, Die asthenische Konstitutionskrankheit. — 4) Martius, Konstitution und Vererbung. — 5) Bauer, Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. — 6) Brugsch, Allgemeine Prognostik. — 7) Mehring, Lehrbuch der inneren Medizin. — 8) Dienstanweisung zur Beurteilung der Militärdienstfähigkeit. — 9) Zeltner, Thoraxstudien. Münchener med. Wochenschr. 1919. Nr. 49. — 10) Berliner, Ueber die Beziehungen zwischen dem proportionalen Brustumfang und dem Index der Körperfülle bei männlichen Individuen im Wachstumsalter. Berliner klin. Wochenschr. 1920. Nr. 2. — 11) Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. — 12) Geigel, Kanon des jungen Soldaten. Münchener med. Wochenschr. 1919. Nr. 52.





XXV.

Aus der II. medizinischen Klinik der Charité, Berlin
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Fr. Kraus).

# Beiträge zur Stoffwechselneurologie.

I. Mitteilung:

## Zur Stoffwechselneurologie der Medulla oblongata.

Von

**Theodor Brugsch, Kurt Dresel** und **F. H. Lewy**[1]).

(Hierzu Tafeln VIII und IX und 8 Kurven im Text.)

Unsere Untersuchungen, deren erste Reihe hier vorgelegt wird, haben sich zum Ziel gesetzt, die exakten neurologischen Grundlagen für gewisse experimentell am Nervensystem erzeugbare Stoffwechselbeeinflussungen oder -änderungen zu geben, aus denen wir berechtigterweise Rückschlüsse auf die Neurologie des Stoffwechsels ziehen können. Der Ausdruck „Stoffwechselneurologie" liegt deshalb nahe: Die Zeit ist gekommen, wo es gilt, gerade durch die Feststellung dieser neurologischen Verknüpfung mit Stoffwechselvorgängen die Lehre des Stoffwechsels auszubauen uund damit der Physiologie und Pathologie des vegetativen Nervensystems, das letzten Endes die ganze innere Klinik beherrscht, zu erweitern. Dass die Stoffwechsellehre in ihrer wissenschaftlichen Entwicklung impulsiv in diese Bahnen drängt, zeigen die experimentellen Arbeiten des letzten Jahrzehnts, auch wenn diesen oft die systematische Geschlossenheit schon mangels der einfachsten neurologischen Grundtatsachen fehlt. Man bedenke nur, dass über das Piqûrezentrum Claude Bernard's, mit dessen Aufdeckung der erste Grundstein zum Gebäude gelegt wurde, bis zu unserer Arbeit noch keine exakten anatomischen Festlegungen dieses Zentrums geschehen waren, trotzdem mehr als sechs Jahrzehnte verflossen sind! So war es für uns eine dankbare Aufgabe, ganz methodisch diese Grundlagen durch Verbindung von Tierexperiment, Stoffwechseluntersuchung und gehirnanatomischer Untersuchung zu schaffen. Es soll nicht verschwiegen werden, dass wir eine Reihe von Tatsachen experimenteller Erfahrung kennen, die stoffwechselneurologisch von besonderer Bedeutung sind. Das gilt besonders für die Medulla oblongata: so den schon genannten Zuckerstich (Claude Bernard) durch Einstich in die kaudalen Partien der Fossa rhomboidea, in der Mitte zwischen dem Ursprung der

1) Wir betrachten diese und die folgenden Mitteilungen als durchaus gemeinsame, wenn auch die chemischen Untersuchungen von K. Dresel, die neuropathologischen Untersuchungen von F. H. Lewy durchgeführt sind. — Die Arbeit ist z. T. mit Unterstützung der Gräfin Luise Bose-Stiftung ausgeführt worden.



Nn. acusticus und vagus, ferner die Zuckerausscheidung nach Läsionen des Halsmarkes (Bechterew). Von Claude Bernard wurde weiter die Beobachtung gemacht, dass häufig, aber nicht immer, die Piqûre von einer Polyurie begleitet wurde, worauf Eckhard zeigte, dass der Einstich in die Gegend der Funiculi teretes eine erhebliche Polyurie (bis auf das 15fache der Norm) zuwege bringt, wobei auch die Salzausscheidung vermehrt gefunden wurde. Die letzteren Versuche wurden von Jungmann und Mayer weiter ausgebaut, die vor allem eine sehr erhebliche Salzausscheidung feststellten, so dass die Autoren geradezu von einem Salzstich sprechen. Hier ist auch das von Brugsch vermutete Harnsäurezentrum der Medulla oblongata aufzuzählen, für das sein Mitarbeiter Michaelis in Piqûreversuchen der Medulla oblongata den Beweis erbrachte. Aber, wie gesagt, alle diese experimentellen Fakta waren nur mehr oder minder grob topographisch festgelegt, ja auch die experimentelle Versuchsanordnung ist z. T. bei diesen Versuchen eine mehr oder minder grobe, wenn man z. B. bedenkt, dass die Claude Bernard'sche Piqûrenadel eine breite in die Medulla oblongata eingestochene Nadel war, durch die naturgemäss nicht nur ein Zentrum bzw. ein bilaterales Zentrumspaar gereizt und zerstört werden konnte, sondern auch eine Reihe von Bahnen unterbrochen werden musste. So ist es auch kein Wunder, wenn neuerdings Rudolf Allers in seinem dankenswerten Referat: Nervensystem und Stoffwechsel (Zeitschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatrie, Bd. 19, H. 4—7), in dem der Leser auch das vollständige Literaturverzeichnis der einschlägigen Arbeiten findet, schreibt:

„Nach allen unseren Kenntnissen scheint es aber wahrscheinlicher zu sein, dass die Piqûre Bahnen trifft, die hier zentrifugal zum Sympathikus ziehen und offenbar von den kranialgelegenen sympathischen Apparaten (Karplus und Kreidel) herkommen." Ein anatomisch definierbares Zentrum im Sinne von Zellanhäufungen, die der Stelle der Piqûre entsprechen würden, wird von ihm abgelehnt, obgleich doch schon Edinger an der Stelle der Piqûre ein sympathisches Zentrum vermutet hat. So blieb also nichts anderes übrig, als die Stoffwechselneurologie systematisch derart zu betreiben, dass ganz umschriebene Verletzungen der Medulla oblongata gesetzt wurden, wobei die Tiere vorher und nachher genau im Stoffwechsel gehalten wurden, um schliesslich in Serienschnitten die Medulla oblongata zu untersuchen. Dabei wurde angestrebt, durch die Methode der retrograden Degeneration nach Nissl, möglichst die nächst höher liegenden Kerne des Sympathikus zu ermitteln.

Ueber die Bahnen, die von der Medulla oblongata nach abwärts zur Leber führen, wo das Glykogen mobilisiert wird und dadurch eine Hyperglykämie erzeugt, sind wir experimentell gut unterrichtet. Wir wissen seit den Arbeiten Claude Bernard's, Eckhard's, Blum's, Kahn's, Jarisch's und anderer, dass die Faserzüge im Rückenmark bis fast zur Höhe des letzten Halswirbels herabsteigen, dann durch die siebente vordere Zervikalwurzel das Rückenmark verlassen und durch den Grenzstrang in der Gegend des Ganglion cervicale inferius und der nächsten sympathischen Ganglien in den Splanchnikus führen, wo sie zum Teil über das Ganglion coeliacum zur Nebenniere gehen. Von hier



aus findet die Beeinflussung des Leberglykogens durch das von der Nebenniere in Umlauf gesetzte Adrenalin statt.

Weit unsicherer sind unsere Kenntnisse über höhere Zuckerzentren, wenngleich durch mancherlei Untersuchungen (z. B. Aschner, Leschke und andere) festgestellt wurde, dass die Hypophyse und das Zwischenhirn Beziehungen zum Zuckerstoffwechsel besitzen. Aber hier liegen die Verhältnisse noch schwieriger als bei der Medulla oblongata. Erlauben uns doch unsere Vorkenntnisse über diese Gegend des Zwischenhirns kaum mehr als Vermutungen über die in Frage kommenden Kerne, zumal da deren räumlich gebundene Lage eine isolierte Reizung so schwierig gestaltet. Wie zudem gleiche Befunde nach Verletzung ganz unterschiedlicher Stellen dieser Gegend erhoben werden können, beweist die Literatur des Wärmestiches. Und doch wäre es von grundlegender Bedeutung zu wissen, welchen Grosshirnkernen vegetative Funktionen zukommen, wie deren Bahnen laufen und wie die Verknüpfung von Stoffwechselvorgängen und Organfunktionen sich gestaltet. Doch über diese Untersuchungen sollen unsere späteren Mitteilungen Auskunft geben, während wir jetzt nur über unsere stoffwechselneurologischen Ergebnisse an der Hand der Versuchsprotokolle für die Medulla oblongata berichten.

Zur Methodik der Versuche sei folgendes allgemein bemerkt. Wir verwandten ausschliesslich grosse kräftige ausgewachsene Kaninchen, bei täglich gleichbleibender Kost (500 g Kohl, 50 g Heu), die Tiere wurden in gut gesäuberten Stoffwechselkäfigen gehalten und verblieben so lange im Stoffwechsel, bis sich eine annähernd gleichmässige Harnausscheidung eingestellt hatte. War diese festgestellt, dann wurde der Urin mehrere Tage vor der Operation auf Menge, spezifisches Gewicht, Chlor, Stickstoffgehalt und zum Teil auch auf Allantoin untersucht. Am Tage der Operation wurde der Blutzuckergehalt, zumeist auch der Chlorgehalt des Blutes nach den Methoden von Bang bestimmt. Hierauf wurden die Kaninchen in der Mehrzahl der Fälle ohne Narkose, um eine zu starke Beeinflussung des Blutzuckers zu vermeiden, nach den Angaben von Eckhard operiert. Der Stich in die Medulla oblongata wurde mit einer feinen Nadel und möglichst oberflächlich ausgeführt, um scharf abgegrenzte Verletzungen zu erhalten. Es wurde Wert darauf gelegt, nicht immer die typische von Claude Bernard angegebene Stelle zu treffen, sondern an recht verschiedenen Punkten einzugehen, um auch negative Befunde zu erhalten, die für die Lokalisation der Zentren von der grössten Wichtigkeit sind. Im Anschluss an die Operation wurden die Tiere in den Stoffwechselkäfig zurückgebracht und nach etwa $1^1/_2$—2 Stunden wiederum Blutzucker und eventuell Kochsalzgehalt des Blutes bestimmt. Etwa nach dieser Zeit pflegt der Zuckerspiegel des Blutes am höchsten angestiegen zu sein. Dies ist insofern interessant, als auch die nach subkutaner Adrenalininjektion entstehende Hyperglykämie nach den Erfahrungen des einen von uns (Dresel) bei fortlaufender Untersuchung ihren Höhepunkt ungefähr zu dieser Zeit erreicht hat. Der Stoffwechsel wurde dann in gleicher Weise wie vor der Operation weiter verfolgt. Teils starben die Tiere nach einigen Tagen, teils wurden sie getötet und die neurologische Untersuchung an Serienschnitten angeschlossen.



## I. Stoffwechselergebnisse (K. Dresel).

### Protokolle.

I. Zuckerstich.

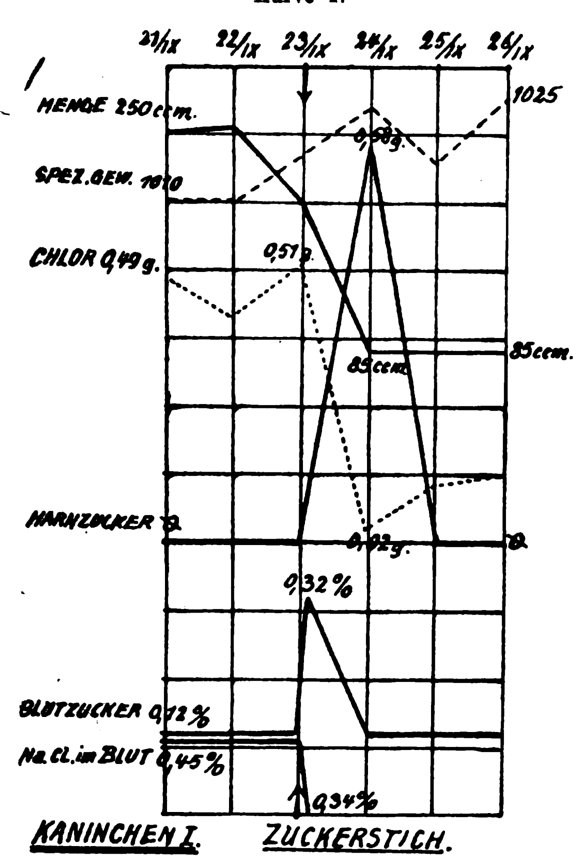
Kaninchen I. Zuckerstich am 23. 11. 1919.

Stoffwechseluntersuchung des Harns:

| Datum | Menge | Spez. Gew. | Chlor | Harnzucker |
|---|---|---|---|---|
| 21. 9.[1] | 250 | 1010 | 0,49 | 0 |
| 22. 9. | 255 | 1010 | 0,43 | 0 |
| 23. 9. | 200 | 1017 | 0,51 | 0 |
| 24. 9. | 85 | 1024 | 0,02 | 0,58 |
| 25. 9. | 85 | 1016 | 0,08 | 0 |
| 26. 9. | 85 | 1025 | 0,10 | 0 |

Blutuntersuchung: Vor dem Stich 0,12 pCt. Zucker und 0,45 pCt. Kochsalz; $^1/_2$ Stunde nach dem Stich 0,32 pCt. Zucker und 0,34 pCt. Kochsalz.

Kurve 1.




Graphische Darstellung des Stoffwechselverlaufs.

Zusammenfassung: Bei Kaninchen I ist, wie die Stoffwechseluntersuchung zeigt, ein typischer Zuckerstich ausgeführt worden. Im

1) Die Daten beziehen sich auf den Tag, an dem der Urin untersucht wurde. Es handelt sich also um den in den 24 vorhergegangenen Stunden ausgeschiedenen Urin.

Harn fanden sich am Tage nach der Operation 0,58 g Zucker, der Blutzucker war $1^1/_2$ Stunden nach dem Stich von 0,12 pCt. auf 0,32 pCt. gestiegen. Dagegen war die Menge des Harns, sein Chlorgehalt und der Kochsalzgehalt des Blutes abgesunken.

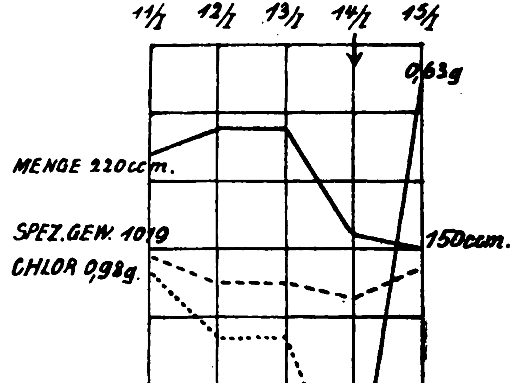
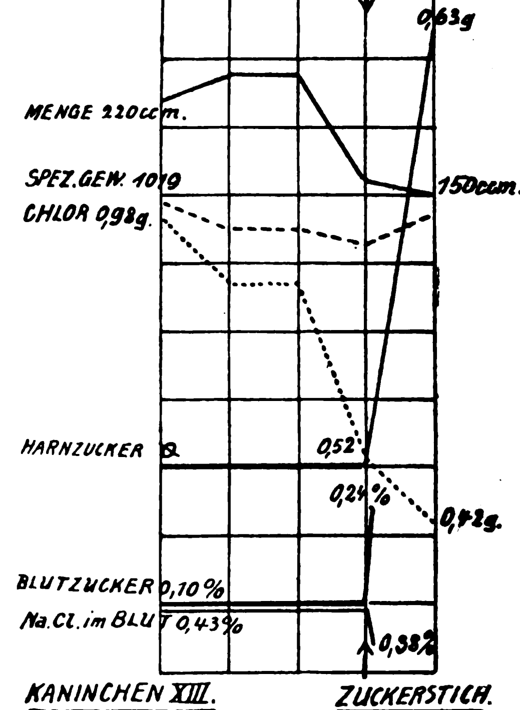
Der Stich hat eine Blutung, isoliert in dem sympathischen Vaguskern einer Seite, hervorgerufen.

Kaninchen XIII. Operation am 14. 1. 1920.
Stoffwechseluntersuchung des Harns:

| Datum | Menge | Spez. Gew. | Chlor | Zucker | Allantoin |
|---|---|---|---|---|---|
| 11. 1. | 220 | 1019 | 0,98 | 0 | — |
| 12. 1. | 240 | 1015 | 0,87 | 0 | — |
| 13. 1. | 240 | 1015 | 0,87 | 0 | — |
| 14. 1. | 160 | 1013 | 0,52 | 0 | 0,049 |
| 15. 1. | 150 | 1017 | 0,42 | 0,63 | 0,055 |

Blutuntersuchung: Vor dem Stich 0,10 pCt. Zucker und 0,43 pCt. Kochsalz; $^3/_4$ Stunde nach dem Stich 0,12 pCt. Zucker und 0,38 pCt. Kochsalz; $1^1/_2$ Stunde nach dem Stich 0,24 pCt. Zucker und 0,40 pCt. Kochsalz.

Kurve 2.


Graphische Darstellung des Stoffwechselverlaufes.

Zusammenfassung: Es handelt sich bei Kaninchen XII, sowohl was den Stoffwechsel anbetrifft, wie lokalisatorisch um etwa den gleichen Befund wie bei Kaninchen I. Der Allantoingehalt des Harns,



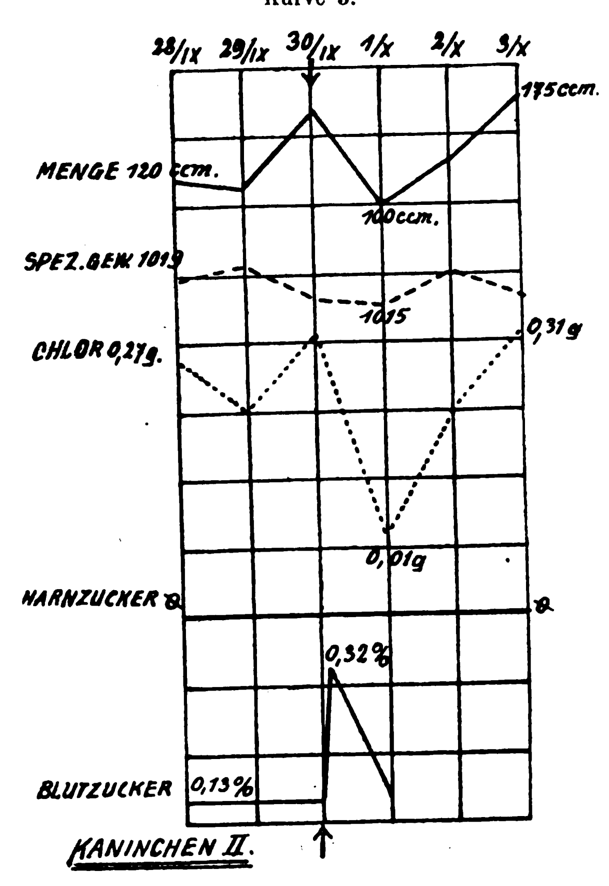
der bei diesem Tier untersucht wurde, war vor und nach der Operation etwa gleich.

Kaninchen II. Operation am 30. 9. 1919.
Stoffwechseluntersuchung des Harns:

| Datum | Menge | Spez. Gew. | Chlor | Zucker | Allantoin | Stickstoff |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 28. 9. | 120 | 1019 | 0,27 | 0 | — | 0,94 |
| 29. 9. | 115 | 1021 | 0,20 | 0 | 0,056 | 0,78 |
| 30. 9. | 170 | 1016 | 0,31 | 0 | | 0,76 |
| 1. 10. | 100 | 1015 | 0,01 | 0 | 0,096 | 0,70 |
| 2. 10. | 130 | 1020 | 0 20 | 0 | | 1,09 |
| 3. 10. | 175 | 1016 | 0,31 | 0 | — | 0,93 |

Blutuntersuchung: Vor dem Stich 0,13 pCt. Zucker; nach dem Stich 0,32 pCt. Zucker.

Kurve 3.




Graphische Darstellung des Stoffwechselverlaufs.

Dieses Kaninchen zeigt nach dem Stich in die Medulla oblongata zwar keinen Zucker im Urin, dagegen eine ganz beträchtliche Erhöhung des Blutzuckers. Der Chlorgehalt des Urins sinkt nach der Operation stets ab, um dann wieder anzusteigen. Der Stickstoffgehalt bleibt ziem-





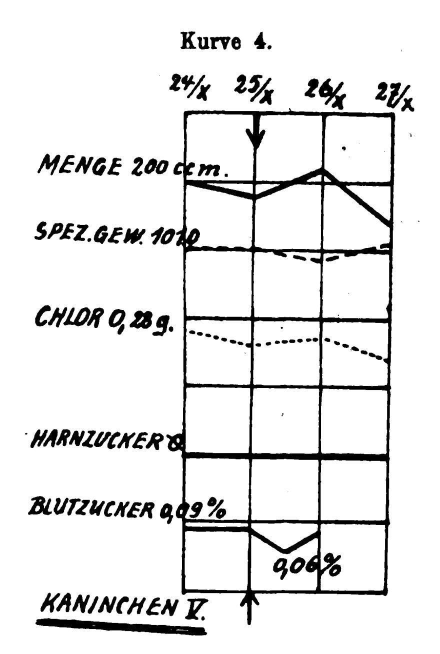
lich unverändert. Er zeigt nur Schwankungen, wie sie beim Kaninchen trotz gleichmässiger Fütterung auch unter normalen Verhältnissen unvermeidlich sind. Dagegen findet sich eine mässige Steigerung der Allantoinausscheidung nach der Operation. Anatomisch ist eine Stichverletzung in der Oblongata nicht nachweisbar. Dagegen befinden sich die Ganglienzellen des sympathischen Vaguskerns im Zustand primärer Reizung.

Kaninchen V. Operation am 25. 10. 1919.
Stoffwechseluntersuchung des Harns:

| Datum | Menge | Spez. Gew. | Chlor | Stickstoff | Zucker |
|---|---|---|---|---|---|
| 22. 10. | 230 | 1012 | 0,26 | 0.68 | 0 |
| 23. 10. | 215 | 1010 | 0,23 | 0,53 | 0 |
| 24. 10. | 200 | 1010 | 0,28 | 0,47 | 0 |
| 25. 10. | 190 | 1010 | 0,26 | 0,45 | 0 |
| 26. 10. | 210 | 1009 | 0,26 | 0,67 | 0 |
| 27. 10. | 170 | 1011 | 0,24 | 0,86 | 0 |

Blutuntersuchung: Vor dem Stich 0,09 pCt. Zucker und 0,42 pCt. Kochsalz; nach dem Stich 0,06 pCt. Zucker und 0,42 pCt. Kochsalz.

Kurve 4.




Graphische Darstellung der Stoffwechseluntersuchung.

Dieser Stich in die Medulla oblongata hat keine Glykosurie und keine Hyperglykämie zur Folge gehabt. Im Gegenteil findet sich ein geringes Absinken des Blutzuckers nach der Operation. Die Stickstoffwerte sind um ein Geringes angestiegen. Im übrigen keinerlei bedeutende Veränderungen.

Stichverletzung zwischen Hypoglossus- und sympathischem Vaguskern, ohne Verletzung derselben.

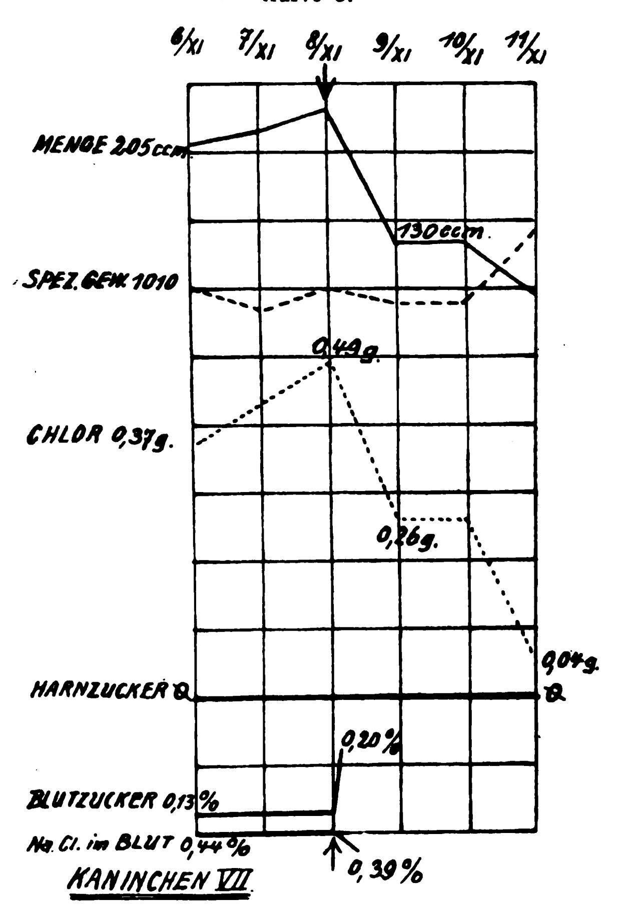
**Kaninchen VII.** Operation am 8. 11. 1919.
**Stoffwechseluntersuchung des Harns:**

| Datum | Menge | Spez. Gew. | Chlor | Stickstoff | Zucker | Allantoin |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 6. 11. | 205 | 1010 | 0,37 | 0,63 | 0 | — |
| 7. 11. | 215 | 1007 | 0,43 | 0,54 | 0 | }0,12 |
| 8. 11. | 230 | 1010 | 0,49 | 0,68 | 0 | |
| 9. 11. | 130 | 1008 | 0,26 | 0,43 | 0 | }0,16 |
| 10. 11. | 130 | 1008 | 0,26 | 0 43 | 0 | |
| 11. 11. | 95 | 1018 | 0,04 | 0,95 | 0 | — |

**Blutuntersuchung:** Vor dem Stich 0,13 pCt. Zucker und 0,44 pCt. Kochsalz; nach dem Stich 0,20 pCt. Zucker und 0,39 pCt. Kochsalz.



Kurve 5.




Graphische Darstellung der Stoffwechselveränderungen.

Bei diesem Kaninchen hatte der Stich ebenfalls keine glykosurische Wirkung. Der Blutzucker ging nur minimal in die Höhe, Menge, Chlorgehalt des Urins und Blutes gehen herab. Die Veränderungen des Stickstoff- und Allantoingehaltes des Urins sind nicht sehr erheblich.

Die Oblongata ist dorsoventral völlig durchtrennt. Der Vaguskern ist unverletzt.



Kaninchen X. Operation am 5. 12. 1919.
Stoffwechseluntersuchung des Harns:

| Datum | Menge | Spez. Gew. | Chlor | Stick-stoff | Zucker |
|---|---|---|---|---|---|
| 3. 12. | 165 | 1017 | 0,50 | 0,38 | 0 |
| 4. 12. | 195 | 1019 | 0,97 | 0,45 | 0 |
| 5. 12. | 300 | 1015 | 0,97 | 0.49 | 0 |
| 6. 12. | 186 | 1019 | 0,47 | 0,63 | 0 |
| 7. 12. | 175 | 1017 | 0,46 | 0,66 | 0 |
| 8. 12. | 175 | 1017 | 0,46 | 0,66 | 0 |
| 9. 12. | 230 | 1011 | 0,82 | 0,69 | 0 |

Blutuntersuchung: Vor dem Stich 0,082 pCt. Zucker; $^3/_4$ Stunde nach dem Stich 0,124 pCt. Zucker; $1^1/_2$ Stunde nach dem Stich 0,118 pCt. Zucker.

Sektion: Keine sichere Verletzung.

Entsprechend dem negativen neurologischen Befunde ist auch hier keine Glykämie aufgetreten. Es findet sich eine Verminderung der Harnmenge und des Chlors, sowie eine Vermehrung des Stickstoffes.

Kaninchen XI. Operation am 17. 12. 1919.
Stoffwechseluntersuchung des Harns:

| Datum | Menge | Spez. Gew. | Chlor | Stick-stoff | Zucker |
|---|---|---|---|---|---|
| 15. 12. | 205 | 1020 | 0,73 | 0,80 | 0 |
| 16. 12. | 230 | 1020 | 0,90 | 0,84 | 0 |
| 17. 12. | 265 | 1016 | 0,52 | 0,80 | 0 |
| 18. 12. | 136 | 1015 | 0,58 | 0,58 | 0 |

Blutuntersuchung: Vor dem Stich 0,129 pCt., $^3/_4$ Stunde nach dem Stich 0,142 pCt., $1^1/_2$ Stunde nach dem Stich 0,134 pCt. Zucker.

Sektion: Keine sichere Verletzung.

Das Ergebnis ist sehr ähnlich dem am Kaninchen X, nur ist der Stickstoffgehalt des Urins nach der Operation vermindert.

Kaninchen XII. Operation am 9. 1. 1920.
Stoffwechseluntersuchung des Harns:

| Datum | Menge | Spez. Gew. | Chlor | Stick-stoff | Allan-toin | Zucker |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 8. 1. | 200 | 1016 | 0,91 | 0,48 | — | 0 |
| 9. 1. | 225 | 1021 | 1,11 | 1,19 | 0,15 | 0 |
| 10. 1. | 130 | 1016 | 0,51 | 0,95 | 0,19 | 0 |
| 11. 1. | 140 | 1022 | 0,55 | 0,93 | — | 0 |
| 12. 1. | 140 | 1022 | 0,55 | 0,95 | — | 0 |
| 13. 1. | 205 | 1016 | 0,95 | 0,62 | — | 0 |

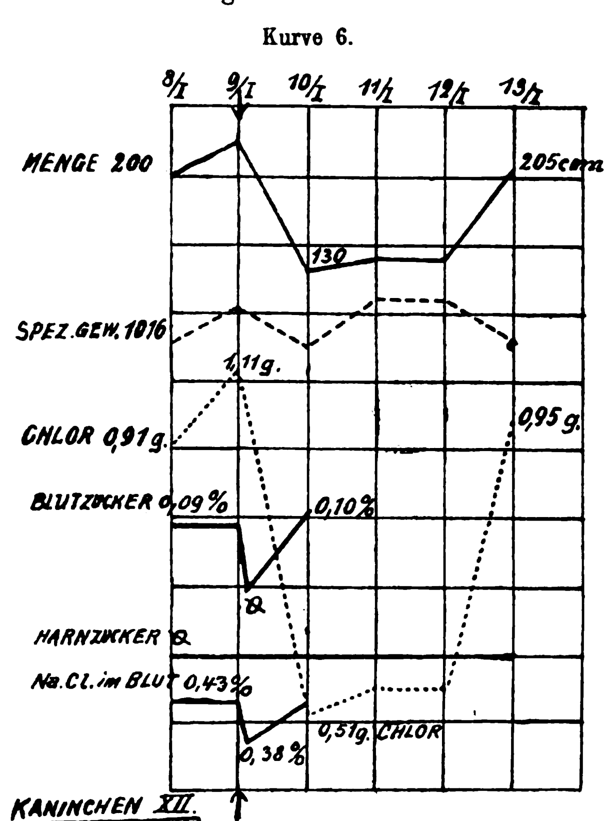
Blutuntersuchung: Vor dem Stich 0,086 pCt. Zucker und 0,43 pCt. Kochsalz; $^3/_4$ Std. nach dem Stich 0,129 pCt. Zucker und 0,38 pCt. Kochsalz; $1^1/_2$ Std. nach dem Stich kein Zucker nachweisbar, 0,35 pCt. Kochsalz; 24 Std. nach dem Stich 0,101 pCt. Zucker und 0,43 pCt. Kochsalz.

Sektion: Ausgebreitete Meningo-Myelitis, ausgehend vom 4. Ventrikel. Eine Verletzung der Oblongata ist infolgedessen nicht mehr nachweisbar. Der entzündliche Prozess lässt sich abnehmend nach vorn bis zu den Vierhügeln verfolgen.



Bei diesem Kaninchen ist ein Absturz der Menge und des Chlorgehalts des Urins eingetreten. Dass kein Zucker im Urin aufgetreten ist, ist nach dem Befund im Blute selbstverständlich. In diesem ist nach $1^1/_2$ Stunden überhaupt kein Zucker nachweisbar gewesen und auch der Chlorgehalt des Blutes ist abgesunken.

Kurve 6.




Graphische Darstellung der Stoffwechselveränderungen.

Der Stickstoffgehalt des Urins ist unverändert geblieben, während die Menge des Allantoins mässig gestiegen ist.

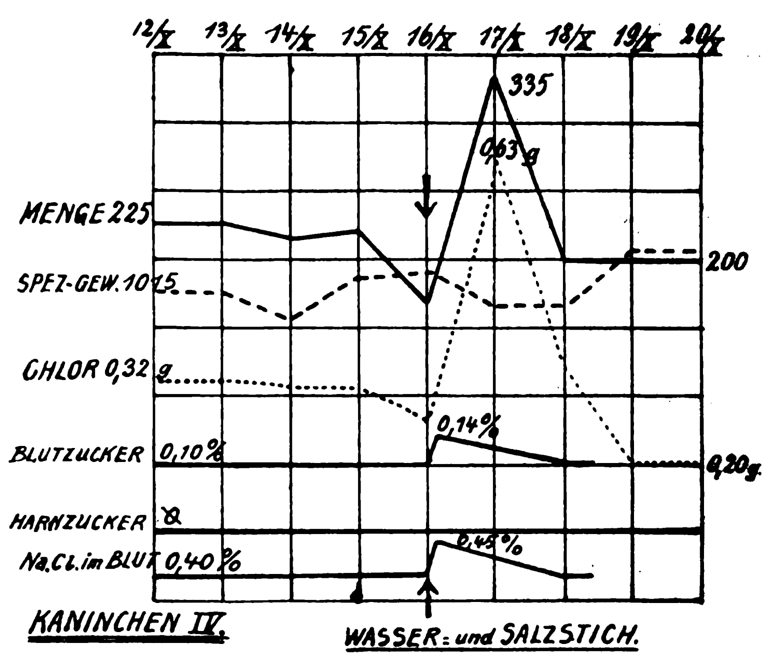
II. Wasserstich.

Kaninchen IV. Operation am 16. 10. 1919.
Stoffwechseluntersuchung des Harns:

| Datum | Menge | Spez. Gew. | Chlor | Stickstoff | Allantoin | Zucker |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 12. 10. | 225 | 1015 | 0,32 | 1,10 | — | 0 |
| 13. 10. | 225 | 1015 | 0,32 | 1,10 | — | 0 |
| 14. 10. | 215 | 1011 | 0,31 | 0,75 | — | 0 |
| 15. 10. | 220 | 1017 | 0.31 | 1,27 | — | 0 |
| 16. 10. | 165 | 1018 | 0,26 | 1,01 | 0,186 | 0 |
| 17. 10. | 336 | 1013 | 0.63 | 1,46 | 0,453 | 0 |
| 18. 10. | 200 | 1013 | 0,34 | — | — | 0 |
| 19. 10 | 200 | 1021 | 0,20 | — | — | 0 |
| 20. 10. | 200 | 1021 | 0,20 | — | — | 0 |

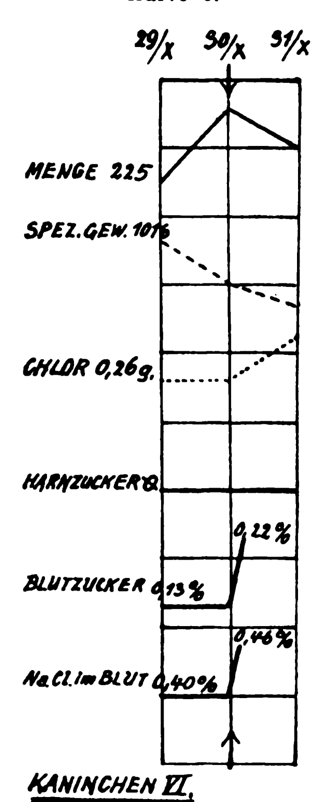
**Blutuntersuchung:** Vor dem Stich 0,097 pCt. Zucker und 0,40 pCt. Kochsalz; nach dem Stich 0,140 pCt. Zucker und 0,45 pCt. Kochsalz.


Kurve 7.




Graphische Darstellung der Stoffwechselveränderungen.

Kurve 8.




Graphische Darstellung der Stoffwechselveränderungen.

Im Gegensatz zu den bisherigen Befunden zeigt dieses Kaninchen (Kurve 7) nach der Operation einen **starken** Anstieg der Menge und des Chlorgehalts des Urins. Dem entspricht ein Anstieg des Kochsalzgehalts des Blutes. Glykosurie ist nicht aufgetreten, desgleichen keine irgendwie bedeutende Hyperglykämie. Dagegen hat sich das Allantoin sehr stark nach der Operation vermehrt bei etwa gleichbleibender Stickstoffausscheidung.

Verletzung am medialen Rande des Corpus restiforme.

**Kaninchen VI.** Operation am 30. 10. 1919.
**Stoffwechseluntersuchung des Harns:**

| Datum | Menge | Spez. Gew. | Chlor | Stickstoff |
|---|---|---|---|---|
| 29. 10. | 225 | 1016 | 0,26 | 0,49 |
| 30. 10. | 280 | 1010 | 0,26 | 0,66 |
| 31. 10. | 250 | 1007 | 0,32 | 0,59 |

**Blutuntersuchung:** Vor dem Stich 0,13 pCt. Zucker und 0,40 pCt. Kochsalz; nach dem Stich 0,22 pCt. Zucker und 0,46 pCt. Kochsalz.

Der Stoffwechsel dieses Kaninchens (Kurve 8) zeigt nach der Operation insofern eine Aehnlichkeit mit dem des Kaninchens IV, als auch hier

der Chlorgehalt des Urins und des Blutes vermehrt ist. Harnzucker ist ebenfalls nicht vorhanden, nur eine leichte Hyperglykämie. Dagegen ist hier die Menge des Urins nicht vermehrt.

Verletzungen wie bei Kaninchen IV.

## Besprechung der Ergebnisse der Stoffwechseluntersuchung.

Von der Stoffwechseluntersuchung allein wurden ursprünglich keine neuen Ergebnisse erwartet, sondern das Hauptgewicht auf den Vergleich von Stoffwechsel und genauer Lokalisation der Verletzung gelegt. Wenn sich trotzdem einige interessante neue Tatsachen ergeben haben, so liegt dies insbesondere daran, dass regelmässig vor und nach der Operation das Blut auf seinen Zuckergehalt und meist auch auf den Kochsalzgehalt untersucht wurde. Derartige vergleichende Untersuchungen lagen bisher noch nicht vor. Was nun zunächst den Stoffwechselchemismus des Zuckerstiches anbelangt, so finden wir einen solchen unzweifelhaft bei Kaninchen I und XIII. Hier ist Zucker im Urin aufgetreten, der durch nichts anderes als durch den Stich in der Medulla oblongata erklärt werden kann. In beiden Fällen sehen wir gleichzeitig einen starken Anstieg des Blutzuckers, was schon von Cl. Bernard beobachtet worden ist. Es handelt sich hier aber um einen isolierten Zuckerstich ohne gleichzeitige Vermehrung der Menge und des Chlorgehaltes des Urins. Cl. Bernard, Eckhard usw. haben des öfteren eine Kombination von Glykosurie und Hydrurie nach dem Stich gesehen. Vermutlich hat es sich bei ihren Fällen um gröbere Verletzungen der Medulla oblongata gehandelt, während wir bemüht waren, durch möglichst kleine Einstiche bessere lokalisatorische Möglichkeiten zu schaffen. Wir sehen im Gegenteil Menge und Chlorgehalt des Urins stark absinken und desgleichen eine Verminderung des Kochsalzgehaltes des Blutes. Während diese Veränderung des Urins auch durch die verminderte Fresslust der Tiere zu erklären und zum Teil auch sicher darauf zurückzuführen ist, muss das das Absinken des Kochsalzgehaltes des Blutes, das etwa $1^1/_2$ Stunden nach der Operation beobachtet wurde, eine direkte Folge des Stiches sein. Es gewinnt deshalb im Vergleich zu den später zu besprechenden Befunden erhebliches Interesse.

Der Stoffwechsel des Kaninchens II gibt uns Gelegenheit zur Erörterung der Frage, ob denn zu einem positiven Zuckerstich unbedingt eine Glykosurie gehört, oder ob nicht eine Erhöhung des Blutzuckers nach der Operation ebenfalls auf eine gelungene Piqûre hindeutet. Letzteres ist unserer Auffassung nach in gewissem Sinne zu bejahen. Wenn auch die Aufregung des Tieres bei der Operation usw. fast regelmässig eine Erhöhung des Blutzuckers zur Folge hat, worauf insbesondere von Bang hingewiesen worden ist, so hält sich diese doch immer in ziemlich engen Grenzen. Für eine Glykämie von 0,32 pCt., wie wir sie bei Kaninchen II gefunden haben, kommt unserer Erfahrung nach nur ein gelungener Zuckerstich in Frage, womit, wie wir weiter unten sehen werden, auch die neurologische Untersuchung übereinstimmt. Dass in dem Harn des Tieres trotz des hohen Zuckerspiegels im Blute kein Zucker gefunden wurde, ist nicht erstaunlich, wenn wir die individuelle Verschiedenheit



der Zuckerdurchlässigkeit der Nieren berücksichtigen, wie sie auch beim Menschen voranden ist. Vielleicht kommt hierfür auch in Betracht, dass infolge der besonderen Kleinheit der Verletzung des Zuckerzentrums der Blutzucker nur sehr vorübergehend eine solche Höhe erreicht hat.

Ganz neuartig ist der Befund, den wir bei Kaninchen XII erhoben. haben. In diesem Falle ist der Blutzucker nach der Operation völlig verschwunden. Die Titration nach Bang ergab den gleichen Verbrauch an Thiosulfatlösung wie bei der Leerbestimmung. Am nächsten Tage war wieder ein normaler Blutzuckergehalt vorhanden. Für die Erklärung dieser Tatsache sind zwei Möglichkeiten vorhanden. Es kann sich um eine vorübergehende Ausschaltung des Zuckerzentrums oder um die Reizung eines hypothetischen Hemmungszentrums (Vaguskern?) handeln. Da eine Lokalisation des Stiches in diesem Falle infolge der diffusen Enzephalitis an den in Betracht kommenden Stellen nicht möglich war, müssen wir uns einer näheren Erklärung vorläufig enthalten. Beachtenswert ist, dass gleichzeitig auch der Chlorgehalt des Blutes abgesunken ist.

Betrachten wir die Verhältnisse beim Wasser- und Salzstich, wie sie bei Kaninchen IV vorliegen, so sehen wir hier eine Vermehrung der Harnmenge und des Chlorgehaltes des Urins, aber auch eine Vermehrung des Kochsalzgehaltes des Blutes von 0,40 pCt. auf 0,45 pCt., eine Vermehrung die als ziemlich erheblich anzusehen ist, insbesondere, da wir bei den übrigen Fällen mit Ausnahme des gleich zu besprechenden Kaninchens VI eine Verminderung der Chlorämie konstatieren konnten. In seinem Vortrag über die Beziehungen der experimentellen Piqûre-Polyurie zum Diabetes insipidus auf dem 32. Kongress für innere Medizin hat Veil den hydrurisch-hypochlorurischen hyperchlorämischen Diabetes insipidus, der seiner Ansicht nach vom Zwischenhirn ausgelöst wird, von der Hydrurie des 4. Ventrikes unterschieden, die nach seinen Befunden hyperchlorurisch-hyperchlorämischen Charakter haben soll. Wir haben, wie oben bemerkt, nach $1^1/_2$ Stunden eine Erhöhung des Kochsalzspiegels im Blute bei unserem Kaninchen gefunden. Veil hat nicht angegeben, zu welcher Zeit nach der Operation er die Hypochlorämie feststellen konnte. Wir halten es nicht für ausgeschlossen, dass einem Stadium der Hyperchlorämie ein solches mit Hypochlorämie zu folgen vermag, das aber eher als kompensatorisches anzusehen wäre. Jedenfalls bedarf dieser Punkt noch der weiteren Untersuchung. Dass auch durch einen Stich in die Medulla oblongata eine Vermehrung der Chlorausscheidung ohne Hydrurie erzeugt werden kann, geht aus dem Stoffwechselversuch an Kaninchen VI hervor. Auch hier sehen wir nach der Operation eine Hyperchlorämie auftreten.

Schliesslich sei noch kurz auf die Veränderungen der Stickstoff- und Allantoinausscheidung im Zusammenhang mit den übrigen Stoffwechselvorgängen eingegangen. Eine sehr erhebliche Aenderung der Stickstoffausscheidung nach der Operation war in keinem Falle nachzuweisen. Teils blieb die Menge des Stickstoffes ganz unverändert, teils war sie wenig vermehrt oder vermindert. Wir glauben nicht, dass sich demnach ein Zentrum für die Regulation der Stickstoffausscheidung in der Medulla oblongata wird nachweisen lassen. Anders verhält es sich mit



dem Allantoinstoffwechsel. Nachdem der eine von uns (Brugsch) durch verschiedene Befunde am Menschen veranlasst, die Vermutung ausgesprochen hatte, dass auch der Purinstoffwechsel von der Medulla oblongata aus beeinflusst wird, hat er durch seinen Mitarbeiter Michaelis den „Harnsäurestich" ausführen lassen. Es wurde durch Michaelis festgestellt, dass in einigen Fällen nach Stich in die Medulla oblongata des Kaninchens eine Ausschwemmung von Allantoin stattfindet. Unsere Befunde sind nicht zahlreich genug, um ein endgültiges Urteil darüber abzugeben, ob es sich hierbei ebenfalls um die Verletzung eines bestimmten Zentrums handelt. Wir möchten nur den Befund vermerken, dass eine wirklich erhebliche Vermehrung des Allantoins im Harn nur bei dem Kaninchen IV mit dem Salz- Wasserstisch anfgetreten ist.

## II. Neurologischer Teil. (F. H. Lewy.)

### Protokolle.

#### I. Zuckerstisch.

Kaninchen I: Starke Erhöhung des Harn- und Blutzuckers. Verminderung der Wassermenge und des Chlors.

Sektion: Die Verletzung erstreckt sich über 71 Schnitte zu 20 $\mu$ und liegt in der Frontalebene von hinten an gerechnet von der Stelle an, wo der 4. Ventrikel sich eben zu öffnen beginnt, nach vorn mit seinem vordersten Ausläufer bis zum hinteren Ende des Fazialiskerns. Die Verletzung ist streng einseitig. Das Kleinhirn ist auf eine Strecke von etwa 40 Schnitten im seitlichen Teil der dem 4. Ventrikel anliegenden Uvula verletzt. Sonst bestehen keine Nebenverletzungen. Der Herd imponiert als Stich, der von hinten und aussen schräg und nach unten medial verlaufen ist.

An der Stelle, an der sich der 4. Ventrikel eben öffnet, fällt bei starker Vergrösserung auf, dass auf der einen Seite die Zellen des sogenannten sympathischen Vaguskerns geschwollen, homogenisiert und im Zerfall begriffen sind. Etwa 10 Schnitte weiter nach vorn sieht man dann sehr deutlich, wie der gesamte sympathische Vaguskern der einen Seite fast lochartig durch eine Blutung ausgestanzt ist, die die Umgebung nicht in Mitleidenschaft zieht. Insbesondere ist der Hypoglossuskern, der Nucl. intercal. Staderini, die dorsolateral anschliessenden Kerne und die Formatio reticularis völlig frei von Veränderungen (Fig. 1, Taf. VIII).

Auf weiter oral gelegenen Schnitten bleibt die Blutung im weiteren röhrenförmig auf die beschriebene Gegend beschränkt und dehnt sich nur ganz unbedeutend in der Richtung auf den Fazialiskern zu in die Formatio reticularis aus.

An retrograden Degenerationen ist nur eine Stelle der ganzen Serie auffallend und zwar handelt es sich um die Gegend zu beiden Seiten des 3. Ventrikels, wo er sich eben zu öffnen beginnt und auf Frontalschnitten das vordere Ende des Ganglion habenulae oben, der Saccus vaculosus unten gerade in die Erscheinung treten (Fig. 2, Taf. VIII). An diesen Schnitten sieht man oberhalb des Infundibulums, den Fornix medial und ventral umgreifend und mit einigen grossen Zellen in die Regio subthalamica (R) übergehend (Fig 3, Taf. VIII), eine Gruppe grosser multipularer Ganglienzellen, die zwischen kleineren Ganglienzellenelementen eingestreut sind. Schon bei schwacher Vergrösserung sieht man den deutlichen Unterschied zwischen den beiden Seiten. Noch deutlicher tritt das hervor bei stärkerer Vergrösserung. Fig. 4 u. 5, Taf. VIII zeigen die Partie medial vom Fornix aus der in Fig. 3 mit N bzw. Nd bezeichneten Gegend mit den grossen Zellen auf der gesunden Seite, während auf der degenerierten (Fig. 5, Taf. VIII) nur links unten eine grosse Ganglienzelle noch wohl erhalten ist (G). Bei G. 1 sind die geschrumpften Ganglienzellen umlagert von reichlich progressiven Gliazellen, oben rechts eine Ganglienzelle noch in Quellung. Fig. 6, Taf. IX





zeigt 2 Ganglienzellen aus der Gegend bei R. (Fig. 3, Taf. VIII) am ventrolateralen Rande des Fornix in granulärer Degeneration mit Kernzerfall, stippchenförmigen Auflagerungen der Fortsätze und stark progressiven Trabantzellen. Die Degeneration ist ganz vorwiegend gleichseitig. Nur vereinzelt sind auch auf der gesunden Seite grosse Ganglienelemente in Schwellung und retrograder Degeneration.

Im lateralen Teil des Ganglion habenulae sind auf der Seite der Verletzung die Ganglienzellkerne erheblich vergrössert, sehr chromatinreich, das Plasma ist dunkel gefärbt, z. T. vakuolisiert, z. T. in einfachem Schwund. Das Grundgewebe zwischen den Ganglienzellen hat einen auffallend dunklen Ton angenommen, eine grosse Anzahl gewucherter Gliazellen sind eingestreut (Gliarasenbildung). (Fig. 7 und 8, Taf. VIII.) Wenngleich eine Schädigung der Ganglienzellen unverkennbar ist, so herrscht doch der Eindruck vor, dass der Hauptprozess sich im Gewebe zwischen den Ganglienzellen abspielt (Fig. 8, Taf. VIII).

Kaninchen XIII: Deutliche Erhöhung des Harn- und Blutzuckers, Verminderung der Wasser- und Chlormenge.

Sektion 13: Gleich hinter der Oeffnung des 4. Ventrikels ist in einer Ausdehnung von etwa 100 Schnitten und einer Tiefe von knapp $^1/_2$ mm ein Infarkt, der den Nucleus intercalatus, den sympathischen Vaguskern und eine kleine angrenzende Stelle dorsolateral desselben umfasst. Keine sonstigen Nebenverletzungen (Fig. 9, Taf. IX).

Kaninchen II: Deutliche Vermehrung des Blutzuckers. Kein Harnzucker. Verminderung der Wasser- und Chlormenge.

Sektion 2: Beim Einbetten ist das Ependym und die unmittelbar anliegende Schicht verletzt worden. Es lässt sich infolgedessen die Einstichstelle nicht mehr feststellen. Eine Blutung oder Verletzung grösseren Umfanges ist innerhalb der Oblongata nicht vorhanden. Dagegen zeigt der sympathische Vaguskern der operierten Seite eine Reihe Ganglienzellen im Zustande der primären Reizung. Kern und Plasma sind gequollen. Das Plasma homogenisiert, die Gliakerne ebenfalls in leichtem Reizzustand (Fig. 10, Taf. IX).

Auf eine Länge von 30 Schnitt besteht ferner eine oberflächliche Stichverletzung der Gegend des Trigeminuskerns unmittelbar ventral vom seitlichen Rande des Aquädukts bis zur Tiefe von 1 mm. Irgend welche Bahnen oder Kerne von Bedeutung sind nicht mit betroffen. Retrograde Degeneration haben sich nicht nachweisen lassen (Fig. 11, Taf. IX).

Kaninchen V: Keine Vermehrung des Blutzuckers. Kein Harnzucker. Geringes Absinken des Blutzuckers. Geringer Anstieg der Stickstoffwerte.

Sektion 5: Stich von grosser Ausdehnung in dorsoventraler Richtung, unmittelbar neben der Mittellinie zwischen Hypoglossus und sympathischem Vaguskern hindurch ohne einen von beiden zu verletzen. Dabei trennt der Schnitt die Oblongata vom 4. Ventrikel bis zur Hirnbasis wenigstens auf einigen Schnitten. In der Richtung von hinten nach vorn ist die Verletzung nur über etwa 40 Schnitte verfolgbar. Die retrograde Degeneration beschränkt sich auf die Umgebung (Fig. 12, Taf. IX).

Kaninchen VII: Kein Harnzucker. Unbedeutende Vermehrung des Blutzuckers. Wasser- und Chlormenge herabgesetzt.

Sektion 7: Stich in der Höhe der Brücke von ihrem hinteren Ende bis zum Beginn der Vierhügel, der die Oblongata dicht neben der Mittellinie dorsoventral stellenweise vollständig durchtrennt. Die Gegend der Vaguskerne ist nicht verletzt (Fig. 13, Taf. IX).

In der Höhe der vorderen Vierhügel sind gleichseitig die grossen Zellen der Formatio reticularis dicht neben der Mittellinie in retrograder Degeneration.

Kaninchen X: Keine Vermehrung des Blutzuckers. Kein Harnzucker. Verminderung der Wasser- und Chlormenge. Vermehrung des Stickstoffs.

Sektion 10: Keine sichere Verletzung.



Kaninchen XI: Das Ergebnis ist sehr ähnlich wie bei Kaninchen X. Der Harnstickstoff ist etwas vermindert.

Sektion 11: Keine sichere Verletzung.

Kaninchen XII: Blutzucker völlig geschwunden. Kein Harnzucker. Absinken des Chlorgehalts und der Wassermenge.

Sektion 12: Ausgedehnte, eitrige Meningo-Myelitis ausgehend von der Gegend des 4. Ventrikels. Doch ist die Verletzungsstelle in dem Entzündungsherd nicht mehr sicher nachweisbar. Der Prozess hat sich nur wenig rückenmarkswärts ausgebreitet, lässt sich aber in abnehmender Stärke oralwärts bis in die Gegend der vorderen Vierhügel verfolgen.

## Besprechung der anatomischen Ergebnisse.

Ueber die Kerne der sog. dorsalen Vago-Glossopharyngeusgruppe ist eine Einigkeit bisher noch nicht erzielt. Obersteiner unterscheidet den dorsalen Vago-Glossopharyngeuskern, den er als den kleinzelligen sensorischen sympathischen Kern, Nucl. vagi dors. med. bezeichnet, von dem Nucl. ambiguus und der aufsteigenden Glossopharyngeuswurzel, dem Stilling'schen Solitärbündel. Der dorsale Kern, der für die hier zur Diskussion stehende Frage allein von Interesse ist, wird von Obersteiner in mehrere differente Zellgruppen geschieden.

„Wir treffen zunächst unter dem Ependym in einem etwas lockeren Grundgewebe mittelgrosse Nervenzellen, die nicht so zahlreiche Fortsätze aufweisen wie die Hypoglossuszellen und am Schnitte häufig spindelförmig erscheinen. Ausser dieser dorsalen Zellgruppe, die den grösseren Teil des ganzen Kerngebietes okkupiert, bemerkt man aber noch ventral von ersterer eine, weiter zerebralwärts zwei Gruppen eng gedrängter, kleiner Nervenzellen, die mitunter auch ein wenig lateral gerückt erscheinen, ventrale oder ventro-laterale Zellgruppen des dorsalen Vago-Glossopharyngeuskerns. Weiter lateral vom eigentlichen dorsalen Kern finden sich kleinere Zellen, die als sensibler Vaguskern (Nucl. vagi dorsalis lateralis) zu bezeichnen sind. In den zerebralsten Schnittebenen nahe der Brücke wird der dorsale IX. und X. Kern durch den gegen die Raphe hin anwachsenden dreieckigen Akustikuskern zuerst medianwärts und dann von Ependym ab- und in die Tiefe gedrängt, um dann bald zu verschwinden.

Besonders in den mehr spinalwärts gelegenen Abschnitten, die bereits nur mehr dem Nerv. vagus angehören, finden sich an der Peripherie dieses Kerns dunkel pigmentierte, rundliche Zellen".

Dejerine schreibt über diese Gegend „Die Mehrzahl der Vagusfasern kommt nicht aus dem Nucl. ambiguus, sondern entspringt bzw. endet in einem kleinen Kern, der im zentralen Höhlengrau des 4. Ventrikels liegt und als Nucl. posterior oder dorsalis vagi bezeichnet wird. Er liegt im Grau um den 4. Ventrikel und ist demgemäss zwischen dem Hypoglossus und der unteren Partie des Vestibularis rückwärts und nach innen vom Fasciculus solitarius gelegen".

Ganz ähnlich beschreibt Monakow den Kern. In diesen soeben gegebenen Beschreibungen findet sich nirgends ein Hinweis auf die besondersartige Struktur der einzelnen Anteile des dorsalen Vaguskerns. Es ist nicht klar ersichtlich, von wem die Bezeichnung eines Kernanteils





als sympathischer Vaguskern ausgegangen ist. Doch scheint sie sich zuerst bei Marinesco zu finden. Es handelt sich hier um einen Kern, der dem Nucl. intercalatus Staderini dorsal anliegt und sich durch seine grossen dicht gelagerten Zellen von der Umgebung scharf abhebt (Fig. 16, Taf. IX). Auf Frontalschnitten erscheint der Kern als eine schmale Säule. deren Spitze dem Ventrikel unmittelbar anliegt und der sich von hier in ventro-lateraler Richtung auf das Solitärbündel hinzieht. Der Kern beginnt am hinteren Ende der Oblongata, noch vor der Oeffnung des 4. Ventrikels, in der Höhe des hinteren Drittels des Hypoglossuskerns und erstreckt sich nach vorn, bis das hintere Ende des dorsalen Vaguskerns den Akustikuskern ablöst und der Hypoglossuskern verschwunden ist.

Die Zellen des sog. sympathischen Vaguskerns sind gross, bi- oder multipular, färben sich mit basischen Farbstoffen phäochrom und entsenden ihre Achsenzylinder grösstenteils in die austretende Vaguswurzel. Die plasmatischen Fortsätze bilden ein dichtes Maschenwerk im Kern selbst und seiner Umgebung. Sehr charakteristisch ist das Aussehen des Kernes dadurch, dass die Zellen vorzugsweise länglich und stets in der Richtung des Kernes gelagert sind.

Nach der Beschreibung von Cajal senden die Zellen des dorsalen Vaguskerns in der Mehrzahl ihre Achsenzylinder in die austretende Vaguswurzel, dagegen ist über den Verbleib der Fortsätze der kleineren Zellen dieser Gegend nichts Näheres zu ermitteln.

Vor Kölliker bestand allgemein die Anschauung, dass der dorsale Vaguskern die Endstätte sensibler Fasern des Vagus und Glossopharyngeus bildete. Diese Anschauung wurde von Kölliker auf Grund von Präparaten bestätigt, in denen er nach der Golgimethode die Aufsplitterung zentripetaler Wurzeln nachweisen zu können glaubte.

Im Jahre 1891 zeigte Forel durch Degenerationsversuche am Neugeborenen nach Gudden, dass der genannte Kern tatsächlich ein motorischer sein müsste, da seine Zellen nach Läsion des peripheren Vagus atrophierten.

Erst Marinesco konnte hierfür einen Beweis erbringen (Les noyaux muculo-striés et musculo-lisses du pneumogastrique, Bull. de la soc. de biol., 13. 2. 1897; Presse méd., 1898). Er konnte nach der Methode der retrograden Degeneration nachweisen, dass die Zellen des dorsalen Vaguskerns tatsächlich Ursprungskerne motorischer Vagusfasern darstellten. Und zwar nahm er an, dass es sich hier um motorische Zellen für glatte Muskelfasern handelte, während der Nucl. ambiguus die Ursprungsstätte von Fasern für die quergestreifte Muskulatur sei. Die gleichen Gedankengänge verfolgten gleichzeitig mit Marinesco Onuf und Collins (Experimental researches on the localisation of the sympathetic nerve in the spinal cord and brain, Journ. of nerv. et ment. dis., 1898).

Diese Untersuchungen sind der Anlass gewesen, den genannten Kern als sympathischen Vaguskern zu bezeichnen.

Die motorische Natur des dorsalen Vaguskerns ist dann auch einwandfrei durch alle Nachprüfungen bestätigt worden, so von van Gehuchten (Recherches sur l'origine réelle des nerfs crâniens. III. Le nerf glossopharyngien et le nerf vague. Trav. du labor. de neurol., 2); Mahaim, (Journ. de neurol., 1898) und schliesslich von Bunzl-Federn (Der zentrale Ursprung des Nervus vagus, Monatsschr. f. Psych. u. Neurol, Bd. 5);



dagegen sind nicht alle Autoren mit der Zuteilung des dorsalen Kernes zur glatten Muskulatur einverstanden gewesen. So haben Beule (Rech. expér. sur l'innervat. motr. du larynx chez le lapin, Névraxe, T. 7) und ebenso Alfewsky (ebenda) den dorsalen Kern ausdrücklich für die quergestreiften Larynxmuskeln in Anspruch genommen.

Die letzte ausführliche Arbeit über die Vaguskerne auf Grund experimenteller, embryologischer und physiologischer Untersuchungen hat Molhant (Névraxe, 1910) bei van Gehuchten gemacht. Die sehr klaren Versuchsergebnisse zeigen unzweifelhaft, dass der dorsale Vaguskern mit Recht den Namen eines sympathischen Kernes verdient. Wie schon Marinesco angenommen hatte, ist in diesem Kern das Zentrum für Magen und Lunge, für Herz und wahrscheinlich für Trachea und Bronchien, und zwar in der aufgezählten Reihenfolge von vorn nach hinten zu suchen. Die Kernsäule erstreckt sich beim Kaninchen über 304 Schnitte zu 20 $\mu$.

Von prinzipieller Bedeutung ist die Feststellung, dass im mittleren Drittel des dorsalen Vaguskernes bei Unterbrechung des Vagus unterhalb des Laryngeus superior eine wechselnde Anzahl von Zellen nicht der retrograden Degeneration anheimfällt. Diese Erfahrung war schon von früheren Autoren gemacht worden, und umgekehrt hatte Cajal bereits darauf hingewiesen, dass eine Reihe von Zellen des dorsalen Vaguskerns nicht mit der Mehrzahl derselben ihre Achsenzylinder in die austretende motorische Vaguswurzel sendet. Die Fortsätze dieser Zellen haben sich nur auf eine kurze Strecke feststellen lassen. Nun hat bereits Huet im Winkler'schen Laboratorium 1898 gezeigt, dass die Exstirpation des sympathischen Ganglion cerv. sup. beim neugeborenen Kaninchen u. a. eine Atrophie im dorsalen Vaguskern hervorrufe. Molhant beweist, dass auch beim erwachsenen Tier die gleiche Operation eine deutliche Chromatolyse zeitigt, und zwar gerade in jenen Zellen des dorsalen Vaguskerns, die bei Vagusdurchschneidung unverändert bleiben. Daraus zieht er den Schluss, dass die genannte Zellgruppe wenigstens teilweise den bulbären Kern der oberen Vagusanastomose mit dem zervikalen Sympathikus darstellt. Ueber den weiteren Verlauf und die physiologische Bedeutung dieser Fasern vermag der Autor keine näheren Angaben zu machen.

Nach den Angaben Molhant's müsste man sich also den Sympathikusanteil des Vagus so vorstellen, wie er sich z. B. beim Frosche verhält. Bei diesem Tier laufen im Vagus Sympathikusfasern in so engem anatomischem Zusammenhang, dass es unter gewöhnlichen Umständen nicht möglich ist, eine isolierte Vagusreizung hervorzurufen. Es soll nun die Möglichkeit nicht abgestritten werden, dass auch beim Säugetier eine individuell wechselnde Beteiligung einiger Vaguselemente am Sympathikus und umgekehrt stattfindet. Berücksichtigt man jedoch das Ergebnis unseres Zuckerstichversuchs, so drängt sich die Vermutung auf, dass das Ganglion cerv. sup. seine Fasern vom Vaguskern überhaupt nicht auf dem Wege des peripheren Vagus erhält, sondern in der motorischen Vorderhornwurzel, die auch sonst das Ganglion cerv. sup. mit Fasern versorgt. Dafür spricht auch die Angabe Molhant's, dass bei solchen Tieren, bei denen nach Exstirpation des Ganglions die betreffenden Zellen des Vaguskerns erkrankten, im peripheren Vagusstamm von der Höhe der Verletzung ab niemals ein scholliger Zerfall mit der Marchimethode

hat nachgewiesen werden können. Man kann mit grosser Wahrscheinlichkeit annehmen, dass die Zahl der degenerierenden Zellen noch zunehmen würde, wenn man ausser dem Ganglion cerv. sup. auch noch das Ganglion cerv. inferior exstirpiert hätte.

Erst nach diesen Feststellungen ist es möglich, eine Brücke zu schlagen zwischen unseren Befunden beim Zuckerstich und den sonstigen Kenntnissen über den dorsalen Vaguskern. Bestand doch bisher stillschweigend die Annahme, dass Vagus und Sympathikus, wie sie pharmakologisch sich unterschiedlich, ja sogar antagonistisch verhalten, so auch anatomisch-lokalisatorisch an verschiedenen Stellen gelegen seien. Mit dieser Anschauung wollte die Feststellung gar nicht übereinstimmen, dass eine Verletzung des dorsalen Vaguskernes, und nur dieses Kernes, eine reine Sympathikusfunktion, wie sie die Absonderung des Adrenalins darstellt, hervorrufen könnte. Auf der anderen Seite macht die schon Cl. Bernard bekannte Tatsache, dass die Ausschaltung des oberen und unteren Zervikalganglions die Wirkung des Zuckerstichs aufhob, es recht wahrscheinlich, dass die Ursprungszellen der durch diese Ganglien laufenden Fasern die auslösenden Organe der Adrenalinabsonderung bilden.

Wir kommen also damit zu dem Schluss, dass innerhalb der dorsalen Vaguskernsäule, die in ihrer Totalität als der Kern des autonomen Vagussystems anzusehen ist, verstreut die Ursprungszellen sympathischer Fasern liegen, die in ihrem weiteren Verlauf durch den Splanchnikus die Nebenniere innervieren.

Diese Feststellung kann geeignet sein, unsere Anschauungen über das gegenseitige Verhältnis von Vagus und Sympathikus wenigstens an ihrer Ursprungsstelle erheblich zu modifizieren. Sind wir doch noch nicht einmal sicher darüber informiert, inwieweit jene Gifte, die wir als spezifisch autonome bzw. sympathische ansprechen, neben der myoneuralen Sejunktion auch noch andere Teile des Gesamtsystems reizen oder lähmen.

Die Fälle 1 und 13 zeigen recht gut, auf den Ausfall welcher Zellgruppen es beim Zuckerstich ankommt. Damit stimmen auch gut die negativen Fälle überein, z. B. beim Kaninchen V. Hier geht der Stich zwischen dem sympathischen Vaguskern und dem Nucleus intercalatus haarscharf hindurch, ohne den sympathischen Vaguskern merklich zu lädieren. Dem entspricht das völlige Fehlen von Harnzucker und der sehr niedrige Wert für Blutzucker. Ebenso schön wie durch diesen eigenen negativen Fall werden unsere Befunde illustriert durch die Abbildungen von Kahler, bei denen deutlich zu sehen ist, wie bei negativem Zuckerbefund die Verletzungen den typischen Kern stets völlig frei lassen (Abb. 17).

Damit ist endgültig die Anschauung Bechterew's widerlegt, dass der Zuckerstich seine Wirkung durch die Unterbrechung einer Bahn ausübte. Im Gegenteil ist es uns auch durch umfangreiche Verletzungen an verschiedenen Stellen der Oblongata oberhalb des Kernes bisher nicht gelungen, eine vermehrte Zuckerausscheidung hervorzurufen (z. B. Kaninchen V).

Dass die Zuckerausscheidung auch nach völliger Zerstörung des Kernes sich bereits nach 48 Stunden wieder ausgleicht, kann bei der Einseitigkeit des Herdes selbst dann nicht wundernehmen, wenn wir nicht die grosse Regulierungsfähigkeit der vegetativen Zentren durch Einspringen höher gelegener Kerne auch sonst kennten.



Von besonderer Bedeutung war es, dass die retrograde Degeneration es ermöglicht hat, im Zwischenhirn eine Kernpartie festzustellen, die als das übergeordnete Zentrum des sympathischen Vaguskernes in der Oblongata angesehen werden muss. Ein gewisses Interesse liegt darin, dass die entsprechende Kerngruppe beim Menschen ebenfalls gleichzeitig mit dem sympathischen Vaguskern erkrankt, und zwar in ganz übereinstimmender Art und Weise, wie dies der eine von uns (Lewy) bei der Paralysis agitans bereits festgestellt hat. Es kann in diesem Zusammenhang auf die vergleichend-anatomische Frage dieser erst zum Teil geklärten Verhältnisse im Hypothalamus nicht eingegangen werden; nur so viel sei hier gesagt, dass es sich um den in der Tierreihe tief hinunter verfolgbaren Kern, den sogenannten Nucleus periventricularis, handelt, dessen Ausläufer sich, wie das beim Menschen bereits vermutet wurde, offenbar weiter in den Hypothalamus hineinerstrecken, als man das bisher anzunehmen geneigt war.

Im Jahre 1898 konnte Huet (Pflüger's Arch., Bd. 137) durch Exstirpation des Ganglion cervicale supremum beim neugeborenen Kaninchen feststellen, dass gleichzeitig eine sichelförmig unter dem Boden des 3. Ventrikels liegende Zellgruppe atrophiert. Der 3. Ventrikel wird stärker nach der kranken Seite hin ausgebuchtet, und dadurch kommt das gleichseitige Ganglion habenulae tiefer zu stehen. Offenbar handelt es sich hier um die gleiche Kerngruppe wie bei uns, nur ist die Orientierung dadurch erschwert, dass beim neugeborenen Tier nicht nur die Zellen, sondern auch das ganze Zwischengewebe zugrunde gegangen sind.

Dieser Autor fand auch das Ganglion habenulae im lateralen Teil von geringerem Umfange und sah in Horizontalschnitten eine geringere Anzahl feinerer Fasern kaudalwärts ziehen als beim normalen Tier. Die Veränderungen, die in unserem Falle im Ganglion habenulae auftreten, sind nicht ohne weiteres zu deuten. Die Ganglienzellkerne sind mächtig gebläht, das Kernkörperchen vergrössert. Was aber dem Bilde das Charakteristische gibt, das ist die tiefe Färbung des Grundgewebes und vor allem auch der plasmatischen Fortsätze zwischen den Zellen. Offenbar befindet sich der Zelleib und seine Fortsätze in einem Quellungszustande. Dementsprechend sieht man auch an manchen Zellen Vakuolenbildungen. Andere Zellen sind bereits im Plasmazerfall, an wieder anderen beginnt die Kernmembran unfärbbar zu werden. Ueberall befinden sich die Gliakerne in einem erheblichen Reizzustande. Der Unterschied gegenüber der entsprechenden gesunden Stelle mit ihren klar konturierten Zellen, dem hellen Grundgewebe und den kleinen dunklen Gliakernen ist sehr deutlich. Ich lasse es offen, ob es sich hier um die Degeneration einer einstrahlenden Bahn und ihrer Endigungen handelt, oder ob hier besondersartige histologische Verhältnisse vorliegen.

Das Ganglion habenulae ist eine der ältesten Bildungen des Urgehirns, und wir kennen anatomisch bereits eine ganze Anzahl Verbindungen zu anderen Zentren, ohne dass es bisher gelungen wäre, Anhaltspunkte für seine physiologische Funktion zu bekommen. Im vorliegenden Falle haben wir zum ersten Male feststellen können, dass es unter anderem in irgendeiner Weise in Zusammenhang stehen muss mit denjenigen vegetativen Kernen der Oblongata, deren Zerstörung auf dem Umwege über die Nebenniere den Zuckerstoffwechsel beeinflusst.



II. Wasserstich.

Kaninchen IV: Erhebliche Vermehrung der Wassermenge und des Chlorgehalts im Urin. Anstieg des Kochsalzgehalts im Blut. Keine Blutzuckervermehrung. Kein Harnzucker. Erhebliche Vermehrung des Allantoins bei etwa gleichbleibender Stickstoffausscheidung.

Sektion 4: Stich am medialen Rande des Corpus restiforme in die Formatio reticularis in etwa 3 mm Tiefe, wobei es zu einer Blutung mit Nekrose gekommen ist, die auf eine Länge von etwa 70 Schnitten dorsoventral bis zum oberen Rande des Seitenstrangkerns sich erstreckt und eine Breite von $^1/_2$—1 mm aufweist. Retrograde Degeneration nicht nachweisbar (Fig. 14, Taf. IX).

Kaninchen VI: Mässige Zunahme der Urinmenge, des Chlorgehalts im Urin und des Chlornatriums im Blut. Kein Harnzucker. Kein wesentlich vermehrter Blutzucker.

Sektion 6: Sehr kleine Stichverletzung, ganz ähnlich wie bei IV, aber längst nicht so ausgedehnt. Die Verletzung liegt am dorsomedialen Rande des Corpus restiforme etwas oberhalb der Gegend des Deiters'schen Kerns. Längsausdehnung etwa 35 Schnitte. Dorsoventral etwa 1 mm (Fig. 15, Taf. IX, N).

Der Wasser- und Salzstich betrifft eine Reihe von Kerngruppen, die am medialen Rande der Substantia gelatinosa des Trigeminus medioventral vom Corpus restiforme, dorsal vom Fazialis- und Seitenstrangkern liegen, wie das auch Kahler schon gefunden hatte (Fig. 18, Taf. IX). Es sind das Kerne, die im allgemeinen unter der Bezeichnung Kerne der Formatio reticularis zusammengefasst werden. Hier liegen einerseits die Zellen, die Kohnstamm als den Nucleus salivatorius festgestellt hat, ferner jene grossen multipolaren Zellen, die mit dem Corpus mammillare im engeren Zusammenhange stehen (Gudden, Koelliker). Da die Kerne der Speichelsekretion nach Durchschneidung der Chorda bzw. durch Exstirpation der Parotis recht genau sichergestellt sind, so ist es wohl am nächstliegenden, diese grossen Zellen der Formatio reticularis für die sehr vermehrte Chlor- und Wasserausscheidung beim Kaninchen IV in Anspruch zu nehmen. Diese Annahme hat um so mehr Wahrscheinlichkeit für sich, als Eckhard durch Verletzung des Corpus mammillare Hydrurie hervorrufen konnte.

Die engen lokalen Beziehungen des Salz- und Wasserkerns mit dem der Speichelsekretion zeigt sich auch in den Versuchen von Jungmann und Mayer, die gleichzeitig mit der vermehrten Chlor- und Wasserausscheidung auch Speichelfluss beobachteten.

Jedenfalls geht aus unseren Versuchen hervor, dass diejenigen Tiere, die nach wohlgelungenem Zuckerstich Blut- und Harnzucker aufwiesen, gleichzeitig eine verminderte Chlor- und Wasserausscheidung zeigten, während beim Salz- und Wasserstich die Zuckerausscheidung nicht mitbetroffen war. Dem entspricht im anatomischen Befund die Zerstörung zweier deutlich differenter, verhältnismässig weit voneinander gelegener Stellen in der Oblongata.

## Zusammenfassung:

Im Kaninchenversuch wurden an scharf umschriebener Stelle der Medulla oblongata Verletzungen mit feiner Nadel ausgeführt und der Stoffwechsel der Tiere vor und nach dem Stich hinsichtlich Menge, spezifischem



Gewicht, Chlor, Zucker, Stickstoff und Allantoingehalt des Urins sowie Glykämie und Chlorämie beobachtet. Anschliessend daran wurde durch histologische Untersuchung an Serienschnitten der Ort der Verletzung genau lokalisiert.

Es zeigte sich, dass Hyperglykämie und Glykosurie dann auftritt, wenn der sogen. sympathische Vaguskern auch nur einer Seite getroffen ist, dass dieser Kern also ein Zuckerzentrum darstellt und dem Claude Bernard'schen Zuckerstich zugrunde liegt.

Durch retrograde Degeneration vom dorsalen Vaguskern aus liess sich ein gleichseitiger Kern dicht am 3. Ventrikel feststellen, der etwa dem Nucl. periventricularis der Autoren entspricht. Ferner fanden sich eigenartige Degenerationserscheinungen im gleichseitigen Gangl. habenulae.

Andererseits sind Ganglienzellen in der Formatio reticularis an der medialen Seite des Corpus restiforme unmittelbar neben dem Parotissekretionszentrum als Zentrum des Salz- und Wasserstichs anzusehen. $1^1/_2$ Stunden nach gelungenem Salzstich ist der Kochsalzgehalt des Blutes erhöht.

Ein isoliertes Stoffwechselzentrum für Harnstoff und Purine liess sich bisher nicht nachweisen.

---

## Erklärungen der Abbildungen auf Tafeln VIII und IX.

### Tafel VIII:

Figur 1. Zuckerstich. X = Nucl. dors. vagi (sympath.). XII = Nucl. hypoglossi. H = Herd.

Figur 2. GH = Gangl. Habenulae. VA = Viq d'Azyr'sches Bündel. F = Fornix. P = Pes pedunculi. Sv = Saccus vasculosus.

Figur 3. (Ausschnitt aus Fig. 2.) F = Fornix. I = Infundibulum. N = Nucl. periventricularis. Nd = Nucl. periventricularis degeneriert. R = Regio subthalamica. Sv = Saccus vasculosus.

Figur 4. (Ausschnitt aus Fig. 3 bei N.) Der normale Nucl. periventricularis.

Figur 5. (Ausschnitt aus Fig. 3 bei Nd.) Das degenerierte Nucl. periventricularis. G = Normale Ganglienzelle. $G_1$ = Ganglienzellen in Degeneration.

Figur 7. Laterale Abteilung des Gangl. Habenulae. Gesunde Seite.

Figur 8. Korrespondierende Stelle zu Fig. 7. Operierte Seite.

### Tafel IX:

Figur 6. Ganglienzellen aus der Gegend R in Fig. 3. Zeiss' Immers. 2,0, Ok. 4, Auszug 50 cm.

Figur 9. Zuckerstich. Xs = Sympath. Vaguskern. H = Herd.

Figur 12. X = Sympathischer Vaguskern. XII = Hypoglossuskern. H = Stichverletzung.

Figur 14. Wasserstich und Salzstich. H = Herd.

Figur 15. Wasserstich und Salzstich. H = Stichverletzung.

Figur 16. Die Lageverhältnisse des dorsalen sympathischen Vaguskerns beim Kaninchen. Xs = Sympath. Vaguskern. NiSt = Nucl. intercal. Staderini. XII = Hypoglossuskern.

Figur 17. (Nach Kahler und Pick.) Negativer Zuckerstich.

Figur 18. (Nach Kahler und Pick.) Positiver Wasserstich.

---



XXVI.

Aus dem biochemischen Laboratorium (Prof. Dr. M. Jacoby) und dem pathologischen Institut (Geh.-Rat Prof. Dr. C. Benda) des städtischen Krankenhauses Moabit in Berlin.

# Experimentelle und pathologisch-anatomische Untersuchungen an den Nieren bei Vergiftung mit kleinen Gaben Uran.

Von

**Lasar Dünner** und **Karl Siegfried.**

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Grosse Gaben Uran bewirken im Kaninchenversuch wie alle Schwermetallsalze eine schwere typische Glomerulonephritis, die klinisch unter den Erscheinungen der Urämie zum Tode führt. Es ist z. B. Baehr gelungen, die verschiedenen Stufen der entzündlichen Veränderungen an den Malpighi'schen Körperchen schrittweise zu beobachten.

Bei weit geringeren Giftmengen (0,35 mg Urannitrat unter die Haut gespritzt) können Uranpräparate, wie zuerst Pohl berichtet hat, ganz anders geartete Veränderungen in der Funktion der Nieren hervorrufen. Es erfolgt nämlich einige Zeit nach der Vergiftung statt Urämie eine starke Polyurie mit vermehrter Ausschwemmung von N und NaCl, die bis zum Tode anhält. Die Ursache für diesen tödlichen Verlauf glaubt Pohl in einer spezifischen Nierenschädigung zu sehen: „das Epithel der gewundenen Kanälchen sei grossen Teils fehlend bzw. nekrotisch, die Tunica propria liege bloss; ebenso solle in der Marksubstanz das Kanälchen-Epithel grossen Teils fehlen, bis zu dem Grade, dass ein alveolärer Bau der Niere entstanden sei". Baehr hat diesen Befunden widersprochen; er glaubt zwar ganz ähnliche Bilder wie Pohl gesehen zu haben; jedoch sei „das Epithel an den äusserst erweiterten Kanälchen jederzeit nachweisbar gewesen, wenn auch oft nur als schmaler strukturloser synzytialer Saum".

Vergiftungsversuche Dünner's konnten zwar grundsätzlich die klinischen Angaben Pohl's bestätigen. Er fand, dass die Tiere tatsächlich bei völlig offenen Harnwegen starben; eine ausgesprochene Polyurie wurde nicht immer beobachtet, ebenso keine auffällige Ausschwemmung von Kochsalz. Es ist nun von hoher Bedeutung festzustellen, inwiefern sich die anatomischen Befunde der „Ausschwemmungsnephritis" nach kleinen Urangaben unterscheiden von denen bei Urämie. Uns standen zur Klärung dieser Frage zunächst die Nieren von drei Tieren zur Verfügung



(263, 276, 265), die Dünner in seiner Arbeit klinisch genau untersucht hatte[1]).

I. Die anatomische Untersuchung gestaltete sich folgendermassen: am Morgen nach dem Tode wurden die Tiere seziert, die Nieren nach einfachem Nierenschnitt in 10proz. Formalin zur Härtung eingelegt. Von einem Verarbeiten der übrigen Organe wurde — leider — Abstand genommen, da sichtbare Veränderungen an ihnen nicht feststellbar waren. Von den Nieren wurden Gefrier- und Paraffinschnitte angefertigt und mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Die Befunde bei den einzelnen Tieren geben wir in der Reihenfolge wieder, wie sie Dünner in seiner ersten Arbeit gewählt hat.

Tier Nr. 263 starb 22 Tage nach Einspritzung von 0,35 mg Uran unter die Haut. Bei dem Tiere halten sich die ausgeschiedenen Wasser- und Kochsalzmengen in den alten Grenzen wie vor der Vergiftung, während die Stickstoffmengen deutlich zunehmen.

Die Nieren zeigen folgenden Befund: Sämtliche Tubuli enthalten ihr Epithel. Das Epithel ist grossenteils niedrig, die Kanälchen sind nicht übermässig erweitert. Ein kleiner Bruchteil der gewundenen Kanälchen, besonders solcher, die in der Nähe der Glomeruli liegen, zeigt auffallend hohes Epithel, die Zelleiber legen sich, die Lichtung völlig verschliessend, dicht aneinander. Das Protoplasma ist im Verhältnis zu den anderen Kanälchen heller, grauer, trüber und deutlich mit Blasen durchsetzt („vakuolisiert"). Diese Blasen liegen nur nach der Lichtung zu, nie an der Grundfläche der Zelle, erreichen die Grösse der Kerne und überschreiten sie mtiunter auch. Die Gefässschlingen der Malpighi'schen Körperchen sind grossenteils ausgefallen, ein Zeichen, dass wesentliche, besonders produktive Veränderungen an ihnen nicht stattgefunden haben können. Nur ein ganz geringer Bruchteil der Glomeruli zeigt stark zusammengezogene Gefässschlingen, ganz selten ist der Kapselraum mit geronnener eiweisshaltiger Flüssigkeit gefüllt. In den Schaltstücken liegen sehr zahlreiche schmale hyaline Zylinder, welche die Lichtung des Kanälchens ganz ausfüllen. Diese Zylinder, richtiger bezeichnet diese geronnenen eiweisshaltigen Massen, sind durchgängig vakuolisiert, genau so wie die oben beschriebene Protoplasmazeichnung der Epithelien. Die Blutgefässe an der Uebergangsstelle zwischen Mark und Rinde, auch die der Henle'schen Streifen, sind stark mit Blut gefüllt; besonderer Blutreichtum der Glomerulusschlingen ist nicht feststellbar.

Sehr auffällig ist der Unterschied zwischen verschiedenen Schnitten. Während das oben beschriebene Bild als das gültige angesehen werden muss, gibt es andere, in denen wahrscheinlich infolge eines Kunstfehlers zwischen den Kanälchen schmale, oft gewundene Lücken aufgetreten sind; an ihrer Stelle möchte man leicht das hingehörige Kanälchenepithel für ausgefallen annehmen. Ausserdem finden sich in solchem Schnitte besonders dicht unter der Kapsel viele gewundene Kanälchen, von deren Epithel nichts weiter übrig geblieben ist als ein schmaler, sehr matt gefärbter,

1) Wir verzichten darauf, an dieser Stelle die klinischen Protokolle einzeln wiederzugeben, sondern verweisen auf die Veröffentlichung Dünner's in der Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 81. Heft 5 u. 6.



graublauer Saum, der Zellgrenzen nicht mehr erkennen lässt, in welchem aber in regelmäsigen Abständen gut gefärbte Kerne liegen.

Diagnose: rein tubuläre Schädigung der Nieren. Tubulärer Reizungszustand. Tubuläre Entzündung im ersten Beginn.

Tier Nr. 276 lebte auffallend lange; es starb erst 38 Tage nach der Einspritzung von 0,35 mg unter die Haut. In dieser Zeit liessen sich verschiedene Perioden mit Verminderung und Vermehrung der Stickstoff- und Kochsalzausscheidung nachweisen, die freilich deutlich mit einer Vermehrung der Stickstoffausscheidung abschlossen. Der Nierenbefund ist folgender: Die Epithelien der Kanälchen sind vollständig erhalten. Im Gegensatz zum vorigen Fall sind irgendwelche Unterschiede zwischen einzelnen Schnitten nicht feststellbar. Durch alle Schnitte hin-

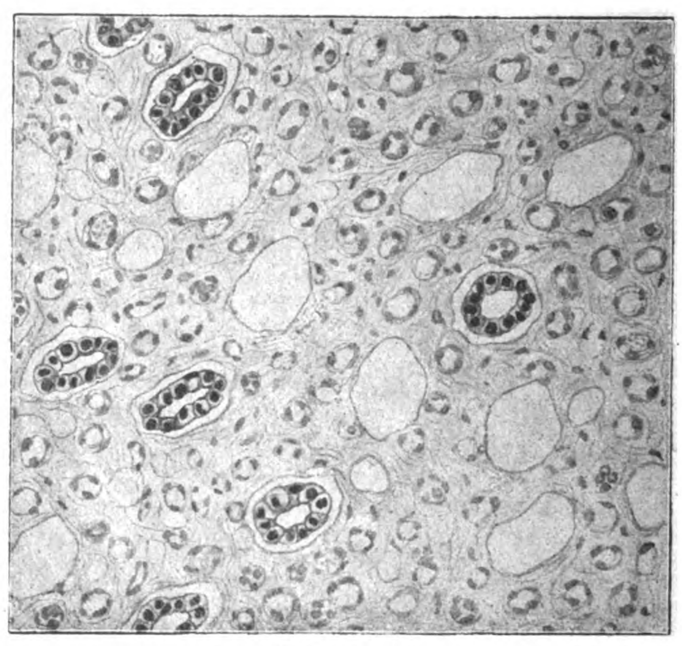


Abbildung 1.

durch zeigt das Epithel dieselbe, ein wenig durchlöcherte Beschaffenheit, mit sehr undeutlicher Zeichnung in den Zelleibern. Dies ist wahrscheinlich Leichenerscheinung. Dasselbe gilt von der Löcherigkeit der Zellleiber; denn die Vakulolen sind hier klein, unregelmässig begrenzt, über den ganzen Zelleib verteilt und sind nicht verbunden mit einer Schwellung der ganzen Zelle, wie sie das vorige Präparat zeigte. Nur ganz vereinzelte Kanälchen der Henle'schen Schleifen sind aufs äusserste erweitert, das Epithel ist nur noch als schmaler Saum erkennbar, im Innern liegt frei ein verhältnismässig stark gefärbter hyaliner, leicht gewundener Zylinder. In der Marksubstanz sind die Epithelschläuche der Sammelröhren von ihrer Unterlage vielfach losgelöst, wie durch Kontraktion der Zellen. Solcher Epithelschlauchquerschnitte sind eine ganze Anzahl ausgefallen, so dass die Marksubstanz an diesen Stellen wie „ausgepinselt" (Pohl) erscheint (Abb. 1). An den erhaltenen Nachbarn ist dabei deutlich zu




erkennen, dass das keine natürlichen Veränderungen, sondern Kunstfehler sind. Es stimmt dieser Fehler mit dem oben vom Protoplasma erwähnten überein: die Nieren sind nicht unmittelbar nach dem Tode gehärtet worden. Malpighi'sche Körperchen und Gefässe zeigen keine Veränderungen.

Diagnose: Keine wesentlichen krankhaften Veränderungen.

Tier Nr. 265 erkrankte nach dem Typus Pohl, d. h. 11 Tage nach der Vergiftung durch 0,35 mg Uran verschied das Tier unter ausgesprochener Polyurie und Vermehrung der Stickstoff- und Kochsalzmengen. Die auffälligste Veränderung dieser Nieren ist eine äusserste Erweiterung zahlreicher Harnkanälchen, sowohl der gewundenen wie auch der Henle'schen Schleifen; diese sind vielleicht etwas bevorzugt. Solcher erweiterter Kanälchen liegen etwa 8—12 in Gruppen beisammen, und solche Gruppen sind regellos eingestreut zwischen 3—5 mal so breiten Abschnitten gewöhnlichen Nierengewebes. Vereinzelte Zylinder liegen in den Schaltstücken unter der Oberfläche. Das Epithel der erweiterten Kanälchen

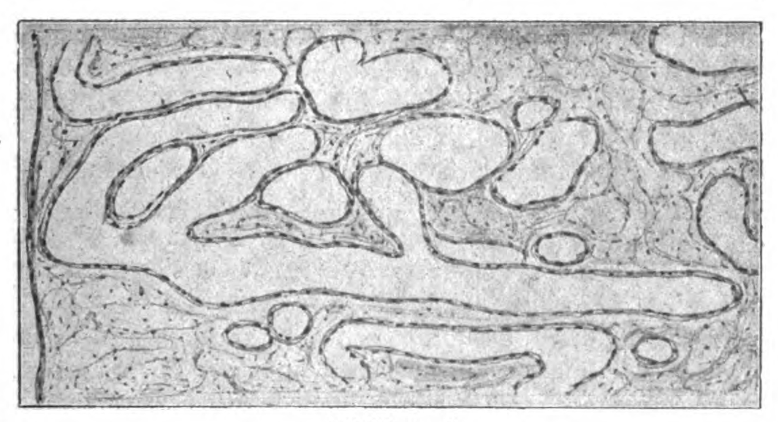


Abbildung 2.

ist ein ganz schmaler „synzytialer" Belag, der im Gegensatz zu Fall 263 gegen die Lichtung hin scharf begrenzt ist und verhältnismässig dicht gelegene, dunkelgefärbte Kerne enthält (Abb. 2). Häufig ist der Zellsaum von seiner Unterlage abgelöst, springt in die Lichtung vor, so dass er der Gefahr unterworfen ist, auszufallen; dies ist jedoch fast nie geschehen. Die Kanälchen der übrigen Niere zeigen bei schmaler Lichtung das als Leichenerscheinung beschriebene Aussehen von Fall 276. Nur ein kleiner Bruchteil der Hauptstücke hat gequollene hohe Epithelien, welche die Lichtung prall ausfüllen und in ihrem Inneren grössere Hohlräume aufzeigen, eine Veränderung, welche in weit stärkerem Maasse Fall 263 gezeigt hatte.

Von den Glomerulis sind sehr viele ausgefallen. Die Schlingen der erhaltenen sind zum Teil von der Kapsel etwas abgerückt, zeigen aber sonst genau so wenig wie die Gefässe krankhafte Veränderungen.

Diagnose: Rein tubuläre Entzündung leichten Grades.

Epikrise. Die Tiere 263, 276 und 265 sollten der Nachprüfung der Pohl'schen Angaben dienen. Die Veränderungen in allen drei Fällen



sind im Vergleich zu den von Pohl beschriebenen sehr gering. Dennoch kann man sagen: Die Veränderungen sind durchaus einheitlich, es handelt sich um die verschiedenen Gerade einer rein tubulären Nierenentzündung. Die Schwere der Veränderungen schreitet von 276 zu 263 zu 265 fort. Wichtig ist nunmehr die Feststellung, dass die von Pohl als typisch angegebenen Veränderungen: Ausfall der Epithelien, Blossliegen der Basalmembranen keines der drei Tiere zeigt. Selbst bei dem Tiere 265, das die verhältnismässig grössten Veränderungen aufwies, konnte man trotz stärkster Erweiterung der Kanälchen stets den schmalen Epithelsaum feststellen.

In diesem Widerspruch zu den Pohl'schen Angaben stimmen wir mit Baehr überein, welcher gleichfalls erweiterte Kanälchen sah, jedoch stets an ihnen einen schmalen, mehr oder weniger kernhaltigen Saum nachweisen konnte. Der Unterschied beider Befunde und ihrer Deutungen ist beträchtlich. Pohl glaubt, nach Ausschwemmung ihrer Epithelien könnten die Kanälchen die ihnen normaler Weise obliegende Rückaufsaugung des Harnes nicht vollführen, unmittelbar durch diese unwiederbringliche tubuläre Schädigung sei die Polyurie, die vermehrte Kochsalz- und Stickstoffausscheidung und damit der Tod der Tiere bedingt. In Wirklichkeit aber ist diese Schädigung der Tubuli für den Fortbestand der Niere und damit des Lebens gar nicht erheblich; die an den Wänden liegenden Epithelien erholen sich rasch, die mehr oder weniger abgestossenen Zelleiber werden mit Hilfe der erhalten gebliebenen Kerne bzw. Zellreste rasch wieder aufgebaut, und Aschoff gibt an, dass solche „Nierenentzündung“ mit einer völligen Wiederherstellung ausheilen kann.

Eine sehr deutliche Bestätigung dieser Aschoff'schen Vorstellung scheint der Fall 276 zu sein. Das Tier hatte die Einspritzung 38 Tage überlebt. Wir finden an den Nieren keinerlei nennenswerte Veränderungen mehr. Nur ganz spärliche Kanälchen zeigen noch Ansätze zur Erweiterung wie diejenigen Tiere, welche 20—30 Tage früher gestorben waren. Man geht wohl nicht fehl anzunehmen, dass hier die Reste einer Veränderung vorliegen, welche ursprünglich ebenso umfangreich war wie bei den anderen Tieren. Bei diesen wurden die Veränderungen im anatomischen Präparat auf der Höhe festgehalten, weil die Tiere schon 12 bzw. 22 Tage nach der Einspritzung eingingen. In 38 Tagen jedoch war die Schädigung der Kanälchen wieder ausgeheilt mit einer fast völligen Wiederherstellung. Dass das Tier 276 überhaupt gestorben ist, kann durch den Befund an den Nieren in keiner Weise begründet werden. Es wird darüber weiter unten verhandelt werden.

Mit der Annahme der Ausheilung stimmt die Tatsache überein, dass die von Pohl gespritzten Tiere durchschnittlich nur 12 (10—14 Tage) gelebt haben. 11 Tage nach der Einspritzung haben auch wir die gröbsten Veränderungen (im Fall 265) gesehen. Pohl hat also nur die groben Veränderungen beobachten können, ihm mussten daher die von uns aufgedeckten Zusammenhänge verborgen bleiben mit den, wie sich weiter unten zeigen wird, weittragenden Folgerungen. Dadurch, dass Pohl nur grobe Veränderungen gesehen hat, erklärt sich auch die einseitige Deu-



tung seiner Bilder. Pohl hat genau das gleiche Bild gesehen, wie unser Tier 265 zeigte; massenhaft aufs äusserste erweiterte Kanälchen, gewundene wie Henle'sche Schleifen. Bei schwacher Vergrösserung ist ein Epithel überhaupt nicht zu sehen, und auch bei starker Vergrösserung sieht man sehr oft nicht mehr als einen schmalen, an ein Endothel erinnernden Saum. Hierzu kommt die Möglichkeit, dass der Epithelsaum in Pohl's Präparaten tatsächlich nicht mehr vorhanden war. Denn wie wir in Fall 265 und 263 ausdrücklich erwähnt haben, hebt sich das Epithel als schmaler Saum (in 265 zuweilen, in 263 oft) von der Unterlage ab und kann dann ausfallen. Dies ist vielleicht in den Pohl'schen Präparaten geschehen. Ja für das Nierenmark kann man sagen, dass schon Schnitte normaler Nieren bei nicht ganz vorsichtiger Behandlung das Epithel vieler Sammelröhren verlieren. Das zweite Bild von Pohl, das einem Markkegelquerschnitt entstammt, würde einem solchen „normalen" Bilde entsprechen. Dass die Pohl'schen Bilder wahrscheinlich durch solch einen ihm unbewussten Kunstfehler zustande gekommen sind, zeigt die Abb. 1. Sie entspricht ganz der Pohlschen, weist im Gegensatz zu seiner nur noch vereinzelte, erhalten gebliebene Epithelschlauchinhalte auf; sie zeigt nicht die geringste krankhafte Veränderung.

Die anatomische Nachprüfung der Pohl'schen Versuche ergibt demnach: die Einspritzung von 0,35 mg Uran erzeugt beim Kaninchen eine krankhafte Veränderung an den Nieren, welche ausschliesslich die Tubuli betrifft, Hauptstücke und gewundene Kanälchen einerseits (*a*), Henle'sche Schleifen (*b*) andererseits.

Die Veränderungen an den Hauptstücken (*a*) bestehen in einer Schwellung und Vakuolisierung der Protoplasmaleiber, die Auftreibung verlegt die Lichtung, die Kerne rücken an die Basalmembran; die geschwollenen Protoplasmaleiber werden abgestossen, verbacken miteinander und werden als Zylinder fortgeführt, so dass vom Epithel nur noch der basale den Kern enthaltende Abschnitte übrig bleibt. Diese Zylinderbildung bedarf in ihrer Beziehung zum Zustandekommen der charakteristischen Kanälchenerweiterung in den abwärtigen Abschnitten (*b*) einer besonderen Besprechung.

Dass die Zylinder hauptsächlich (vielleicht alle?) gerade in den Hauptstücken und gewundenen Kanälchen erster Ordnung (*a*) gebildet werden, kann nicht bezweifelt werden. Wir sehen in vielen Präparaten alle Uebergänge zwischen einem „Exsudat", das die schmale Lichtung innerhalb der vakuolisierten aufgetriebenen Zelleiber prall erfüllt, und vakuoligen eben abgrenzbaren Zylindern und deutlich gleichförmigen Zylindern bei ganz niedrigen Zellresten. Nur hier füllt ein Zylinder die Lichtung des Harnkanälchens vollständig aus. In allen tieferen Abschnitten (*b*) des Kanälchensystemes ist das Vorhandensein eines Zylinders von einer mehr oder weniger erheblichen Erweiterung des Harnkanälchens begleitet. Dieser Tatsache entspricht, dass die Farbe der Zylinder in den Hauptstücken hell ist, eine dunklere Färbung, das Zeichen des Aelterseins, ist stets erst in den weiter abwärts gelegenen Abschnitten der Kanälchen zu sehen. In diesen kann also die Bildungsstelle der



Zylinder nicht sein. Das gilt mit voller Sicherheit auch für die gewundenen Kanälchen zweiter Ordnung bis zu ihrer Einmündung in die Sammelröhren; wir haben nämlich in einem Schnitt zwei stark erweiterte Kanälchen in ein gemeinsames erweitertes Rohr einmünden sehen. Auf Grund dieses Bildes (Abb. 2) kann ausgeschlossen werden, was Baehr behauptet, dass die Kanälchenerweiterung mechanisch bedingt sei, d. h. ein im tieferen Abschnitt festgefahrener, die Lichtung verstopfender Zylinder hemme den Abfluss im Kanälchen und bedinge dadurch dessen Erweiterung. Man muss vielmehr annehmen, der Zylinder, der fraglos körperfremde Stoffe enthält, wirke etwa als „negativ chemotaktischer" Reiz auf die Epithelien, an denen er vorbeifliesst; die Zellen antworten auf diesen Reiz mit möglichster Entfernung ihrer Zelleiber. Die Erweiterung der Kanälchen *(b)* scheint demnach nicht ein passiver, sondern ein aktiver Vorgang zu sein. Diese mit Zylinderausschwemmung Hand in Hand gehende Erweiterung der Kanälchen befindet sich nach unseren und den Pohl'schen Versuchen auf der Höhe etwa nach 8—20 Tagen, nach 40 Tagen war sie mehr oder weniger beendet.

Eine Auseinandersetzung, ob diese Veränderung an den Tubuli überhaupt als Entzündung, als -itis zu bezeichnen sei, scheint unfruchtbar. Sicher kann man sie eine Nierenreizung nennen. Wir glauben uns Aschoff anschliessen zu dürfen, wenn wir die tatsächlich nachgewiesene Schwellung, Vakuolisierung und Nekrose der Epithelien einerseits, die Exsudatbildung und die Produktion bzw. den Ersatz der zugrunde gegangenen Zelleiber andererseits als Entzündung ansprechen.

Die Pohl'sche Uranvergiftung des Kaninchens mit sehr kleinen Gaben von 0,35 mg Uran auf 1,5—2 kg Tier ruft an der Niere eine gutartige, rein tubuläre Nephritis hervor, welche mit völliger Wiederherstellung spätestens nach 40 Tagen wieder ausgeheilt ist.

Wenn man nun die anatomischen Befunde in Beziehung zu den klinischen Angaben setzen will, so kann man von vornherein sagen, dass die Tiere nicht an der Nierenveränderung als solcher, wie Pohl angenommen hatte, zugrunde gegangen sind. Denn Pohl hatte die Polyurie und Ausschwemmung von Stickstoff gerade auf den Ausfall des Tubulusapparates zurückgeführt. Dass dies nicht der Fall zu sein braucht, beweist mit Sicherheit das Tier 276, das zwar die klinischen Symptome Pohl's darbot, bei dem aber der Nierenbefund fast normal war. Gerade diese Tatsache muss die Frage anregen, ob nicht das ganze Krankheitsbild als das Zeichen einer Allgemeinvergiftuug durch das Uran aufzufassen sei. Wir wollen damit keineswegs leugnen, dass bei den Urantieren auch eine Nierenschädigung bestehe; aber sie wären dann lediglich als Teil im Kreise der Vergiftung aller Organe aufzufassen. Zu dieser Betrachtungsweise zwingt ja schon allein die Ausscheidung von Eiweiss, zum Teil auch von Blut und Zylindern im Urin. Es wäre freilich von Wert zu wissen, warum die verschiedenen Tiere auf die gleichen Gaben Uran verschieden antworteten. Da die Tiere ungefähr gleich schwer waren und mit denselben Mengen vom gleichen Präparat gespritzt wurden, so kann man für den verschiedenen Krankheitsverlauf



nur eine besondere Widerstandsfähigkeit (276) bzw. Empfindlichkeit dem Uran gegenüber annehmen. Diesen Standpunkt hat bereits Baehr in seinen Versuchen, die den unserigen in vielen Punkten ähneln, vertreten. Er sah bei der gleichen Versuchsanordnung unter 10 Tieren eines von so besonderer Empfindlichkeit, dass es auf Einspritzung von 0,35 mg Uran sogar mit einer Glomerulonephritis antwortete.

II. Für uns ist es nun wesentlich zu wissen, woher die Vermehrung des Wassers, des Stickstoffs und des Kochsalzes stammt. Es besteht, nachdem wir die Erkrankung der Niere als Grund abgelehnt haben, zunächst die Möglichkeit, dass die vermehrte Ausscheidung durch eine Vergiftung des übrigen Körpers bedingt sei; dazu würde die Möglichkeit hinzukommen, dass das Uran spezifisch eine erhöhte Tätigkeit der Niere anrege. Man kann nun diese Frage lösen, wenn man versucht, das Uran nur der Niere einzuverleiben, wobei man die Vorstellung hat, dass das Uran in der Niere haften bleibt und nicht in die übrigen Organe weitergetragen wird. Derartige Versuche sind durchführbar. Denn Baehr konnte mit entsprechenden Gaben, die er in die Arterie einer Niere einspritzte, an dieser eine Glomerulonephritis erzeugen, während an der anderen Niere nur die Tubuli leichte Veränderungen zeigten. Das beweist also, dass der grösste Teil des Urans tatsächlich in den gespritzten Nieren verblieb. Es gelangten nur ganz geringe Mengen in den Körperkreislauf, die die Malpighi'schen Körper unversehrt lassen und nur die Tubuli angreifen. In diesem Sinne fielen auch eigene Versuche aus, bei denen wir $1^1/_2$ bzw. 2 Stunden nach Einspritzen von 0,02 bzw. 0,2 mg Uran in eine Nierenarterie die betreffende Niere operativ entfernten und die Tiere ohne Schädigung der erhaltenen Niere weiterlebten. Nach diesen Erfahrungen haben wir nur sehr kleine Mengen Urannitrat, nämlich 0,042 mg, in jede Nierenarterie eingespritzt (Tier 287) und bei einem weiteren Tiere (261) die noch kleinere Menge von 0,013 mg. Wegen der Bedeutung, die gerade die Ergebnisse dieser Versuche zu haben scheinen, lassen wir auch die klinischen Protokolle hier noch einmal folgen (siehe umstehend).

Das Tier 287 hat die Einspritzung 16 Tage überlebt. Es hat ausreichende, nicht vermehrte Urinmengen geliefert, eine auffallende Ausschwemmung von Stickstoff und Kochsalz ist nicht erfolgt; immerhin kann man sagen, dass das Tier bei offenen Harnwegen zugrunde gegangen ist. Der anatomische Befund an den Nieren war folgender: Abgesehen von einem kleinen Infarkt in der einen Niere, der durch die Einspritzung in die Nierenarterie bedingt ist, zeigen die Kanälchen keine nennenswerten krankhaften Veränderungen. Die Epithelien sehen vakuolisiert, aber nicht geschwollen aus, genau so, wie es im Fall 265 als normale Leichenerscheinung beschrieben worden ist. Nur ganz vereinzelte aufsteigende Schenkel Henle'scher Schleifen sind erweitert, haben dabei z. T. einen hyalinen Zylinder frei in sich liegen; auch einige Schaltstücke tragen ausfüllende hyaline Zylinder. Sehr auffällig ist nun das Verhalten der Glomeruli. Im Vordergrunde steht, dass keine einzige Gefässschlinge ausgefallen ist; dass hierfür eine bessere Behandlung der Nieren verantwortlich sei, ist nicht anzunehmen, da die Epithelien der Kanälchen






**Tier Nr. 287.**

| Datum | Gewicht | Hafer | Wasser | Urin Menge | Urin Spez. Gew. | Urin Reakt. | Urin Alb. u. Zyl. | Urin Sang. | NaCl | N |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 27. 6. | 2530 | 80 | 90 | 74 | 1025 | s. | — | — | 0,183 | 0,297 |
| 28. 6. | 2430 | 90 | 90 | | | | | | 0,183 | 0,297 |
| 29. 6. | 2400 | 70 | 90 | 104 | 1025 | s. | — | — | 0,457 | 3,057 |
| 30. 6. | 2450 | 60 | 90 | 34 | 1045 | s. | — | — | 0,074 | 0,778 |
| 1. 7. | 2400 | 10 | 90 | 120 | 1030 | s. | — | — | 0,108 | 1,218 |
| 2. 7. | 2320 | 90 | 90 | | | | | | 0,108 | 1,218 |
| | Operation + In'ekt. v. '0,042 mg Urannitrat in jede Nierenarterie | | | | | | | | | |
| 3. 7. | 2370 | 90 | 90 | 84 | 1025 | s. | + | — | 0,184 | 1,922 |
| 4. 7. | 2380 | 50 | 80 | 50 | 1025 | s. | + | — | 0,090 | 1,081 |
| 5. 7. | 2370 | 60 | 90 | 80 | 1035 | s. | + | — | 0,320 | 3,964 |
| 6. 7. | 2200 | 10 | 90 | 44 | 1045 | s. | + | — | 0,132 | 1,814 |
| 7. 7. | 2050 | 20 | 90 | 68 | 1040 | s. | + | — | 0,204 | 2,189 |
| 8. 7. | 1890 | 15 | 90 | 78 | 1030 | s. | + | — | 0,218 | 1,850 |
| 9. 7. | 1950 | 70 | 90 | 65 | 1028 | s. | + | — | 0,104 | 1,378 |
| 10. 7. | 1890 | 60 | 90 | 84 | 1040 | s. | + | — | 0,151 | 2,414 |
| 11. 7. | 1830 | 40 | 90 | 34 | 1045 | s. | + | — | 0,041 | 1,142 |
| 12. 7. | 1700 | 10 | 90 | 88 | 1040 | s. | + | — | 0,123 | 2,654 |
| 13. 7. | 1610 | 55 | 90 | 62 | 1040 | s. | + | — | 0,235 | 2,061 |
| 14. 7. | 1520 | 40 | 90 | 68 | 1040 | s. | + | — | 0,281 | 2,249 |
| 15. 7. | 1570 | 40 | 90 | 84 | 1040 | s. | + | + | 0,033 | 1,728 |
| 16 7. | 1550 | 0 | 90 | 134 | 1038 | s. | + | + | 0,134 | 1,904 |
| 17. 7. | 1380 | 20 | 90 | | | | | | 0,134 | 1,904 |
| 18. 7. | Morgens tot gefunden | | | | | | | | | |

**Tier Nr. 261.**

| Datum | Gewicht | Rüben | Urin Menge | Urin Spez. Gewicht | Urin Reakt. | Urin Alb. u. Zyl. | Urin Sang. | NaCl | N |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. 1. | 2080 | 125 | 200 | 1025 | s. | — | — | 0,980 | 1,019 |
| 2. 1. | 2110 | 125 | 170 | 1030 | s. | — | — | 0,476 | 0,856 |
| 3. 1. | 2115 | 125 | 115 | 1020 | s. | — | — | 0,322 | 0,450 |
| 4. 1. | 2130 | 125 | 182 | 1025 | s. | — | — | 0,327 | 0,301 |
| 5. 1. | 2145 | 125 | | | | | | 0,327 | 0.301 |
| 6. 1. | 2155 | 125 | 112 | 1025 | s. | — | — | 0,246 | 0,418 |
| 7. 1. | 2175 | 125 | 184 | 1025 | s. | — | — | 0,809 | 0,797 |
| 8. 1. | 2175 | 125 | 120 | 1027 | s. | — | — | 0,648 | 0,594 |
| 9. 1. | 2160 | 125 | 115 | 1025 | s. | — | — | 0,138 | 0,492 |
| 10. 1. | 2150 | 125 | 132 | 1030 | s. | — | — | 0,237 | 0,646 |
| 11. 1. | 2145 | 0 | | | | | | | |
| | Operat. + Injekt. von 0,013 mg Urannitrat in jede Nierenarterie. Urin vom 11. 1. verloren gegangen. | | | | | | | | |
| 12. 1. | 1950 | 0 | | | | | | 0,085 | 0,436 |
| 13 1. | 1800 | 0 | 37 | 1045 | s. | + | — | 0,085 | 0,436 |
| 14. 1. | 1750 | 0 | | | | | | 0,085 | 0,436 |
| 15. 1. | 1650 | 0 | 55 | 1045 | s. | + | — | 0,462 | 1,940 |
| 16. 1. | 1550 | 0 | 48 | 1040 | s. | + | — | 0,393 | 1,842 |
| 17. 1. | 1450 | 0 | | | | | | 0,147 | 1,476 |
| 18. 1. | 1370 | 0 | 82 | 1060 | s. | + | — | 0,147 | 1,476 |
| 19. 1. | 1300 | 0 | | | | | | 0.147 | 1,476 |
| 20. 1. | 1220 | 0 | 80 | 1065 | s. | + | — | 0,064 | 1,981 |
| 21. 1. | 1200 | 0 | | | | | | 0,064 | 1,981 |

nicht besser erhalten sind als in den übrigen Präparaten, von denen das Ausfallen der Schlingen als Regel beschrieben wurde. Es muss also eine ungewöhnliche Bindung der Schlingen an die Kapsel bestehen. In der Tat findet sich dort, wo zwischen Kapsel und Schlinge überhaupt ein Hohlraum besteht, dieser ausgefüllt mit teils fädigem, teils gekörntem deutlich sichtbarem Exsudat. In der Regel liegen die Schlingen mit dem grössten Teile ihres Umfanges der Kapsel dicht an. Hier besteht deutlich Vermehrung der Kerne und in einem kleinen Teile Zellvermehrung nach dem bekannten Typus der Halbmondbildung. Diese Zellwucherungen springen zuweilen wie ein Polyp in die abführenden Harnkanälchen vor. Vereinzelte Knäuel sind bereits geschrumpft, enthalten jedoch völlig regelrechte Kerne. Es handelt sich demnach um eine Exsudatbildung und produktive Entzündung der Malpighi'schen Körperchen.

Diagnose: Glomerulonephritis geringen Grades.

Das Tier 261 hat 10 Tage nach der Einspritzung von 0,013 mg in jede Nierenarterie gelebt. Nach der Operation hat es keinerlei Nahrung mehr zu sich genommen; deshalb sind die von ihm ausgeschiedenen Urinmengen als verhältnismässig gross zu betrachten, die Stickstoffausscheidung und die des Kochsalzes jedoch nicht. Anatomischer Befund: An diesen Nieren ist, wahrscheinlich infolge zu raschen Einspritzens, eine „Perinephritis purulenta“ aufgetreten. Die Nieren sind grossenteils nekrotisch. Trotzdem ist die Kernfärbung in den Glomerulis erhalten, angedeutet in vielen schmalen aufsteigenden Kanälchen, geschwunden in allen übrigen Kanälchen. In den anderen Abschnitten der Niere sind von den Malpighi'schen Körperchen, deren auch in diesem Falle kaum eines ausgefallen ist, viele vergrössert, ihr Kapselraum ist deutlich erweitert und ausgefüllt durch einen homogenen, blassrosa gefärbten Inhalt („Exsudat“).

Diagnose: Abgesehen von der Perinephritis purulenta frische, leichteste Entzündung an den Malpighi'schen Körperchen (sogenannte Glomerulitis exsudativa).

Wenn auch die beiden Tiere 287 und 261 klinisch einen verschiedenen Verlauf genommen haben, so scheint es uns doch gerechtfertigt, sie gemeinsam epikritisch zu betrachten. Dazu berechtigt uns die Tatsache, dass wir bei Einspritzung unter die Haut bei drei Tieren gleichfalls beträchtliche Schwankungen im Krankheitsverlauf bis zum Tode gesehen haben. Wir dürfen ausserdem nicht ausser acht lassen, dass die beiden Tiere aus äusseren Gründen nicht gleichmässig ernährt werden konnten: Tier 261 erhielt kein Wasser zugeführt, hingegen nur den vierten Teil der Uranmenge des Tieres 287, bei ihm hatte sich ein grösserer Niereninfarkt gebildet.

Das anatomische Ergebnis dieser Gruppe ist unerwartet. Von einer Schädigung der Tubuli, so wie sie von Pohl beschrieben und für kleine Urangaben kennzeichnend genannt wurde, ist kaum etwas zu sehen. Dagegen erfahren durch diese zwei Versuche die Angaben Baehr's ihre volle Bestätigung. Das Uran setzt, in die Nierenarterien eingespritzt, und zwar in Mengen von 0,042 und 0,013 mg, eine Schädigung der Glomeruli. Dass diese Schädigung als Entzündung anzusehen sei, dürfte





keinerlei Widerspruch erfahren. Baehr hat an seinen Tieren nach Einspritzung von 0,8—0,2 Veränderungen an den Glomerulis gesehen, wie wir sie für die menschliche Glomerulonephritis z. B. nach Scharlach als bezeichnend kennen: Seröse Ausschwitzung in den Kapselraum, Schwellung der Epithelien der Kapsel und der Schlingen, Zellvermehrung an beiden, Halbmondbildung, Polypenbildung, schliesslich Schrumpfung der Glomeruli.

Wir stehen auf Grund unserer Versuche also vor der auffallenden Tatsache: Uran hat in geringen Mengen bei Einspritzung unter die Haut eine tubuläre Entzündung gesetzt, bei Einspritzung in die Nierenarterie eine glomeruläre Entzündung, und zwar handelt es sich nicht um einen Unterschied, der einmal auftrat oder nur von uns beobachtet wurde, sondern regelmässig. Zur Erklärung dieses Unterschiedes in den Befunden muss selbstverständlich in erster Linie die verschiedene Form der Einverleibung verantwortlich gemacht werden. Es kann keinem Zweifel unterworfen sein, dass ein Gift, unter die Haut gespritzt, mindestens mit einer Verdünnung, welche der Blutmenge des Tieres entspricht, wahrscheinlich sogar mit einer unvergleichlich viel höheren Verdünnung in die Niere gelangt, während bei Einspritzung in die Nierenarterie es mit der vollen Stärke (Konzentration), die wir ihm gegeben haben, unmittelbar die Niere und hier in erster Stelle die Glomeruli trifft. Bei Einspritzung von 0,5 ccm 0,07 proz. Uran unter die Haut wurde das Uran durch die Vermittelung des allgemeinen Kreislaufes so hochgradig verdünnt, dass es in der Niere nur eine vorübergehende Veränderung setzte, einen krankhaften Reizzustand, eine „Steigerung eines physiologischen Zustandes", wie Baehr es nennt. Bei Einspritzung in die Nierenarterie bleibt die Konzentration des Giftes so stark, dass es eine wirkliche, eine unwiederbringliche Nierenschädigung, eine echte Glomerulonephritis erzeugt (Baehr). Die Art der Nierenveränderung ist abhängig nicht von der einverleibten Giftmenge, sondern in erster Linie von der Konzentration, der Dichte, in welcher das Gift die Niere trifft.

Das Ergebnis der anatomischen Befunde dieser beiden Versuchsreihen lässt sich folgendermassen zusammenfassen: Uran, welches in einer ausserordentlich hohen „biologischen" Verdünnung die Niere trifft, **reizt** die Tubuli, und zwar so, dass eine völlige Wiederherstellung möglich ist. Uran in einer Verdünnung, die der Chemiker schon als hoch bezeichnen muss (1 : 160000), **schädigt** beim Eintreffen in die Niere nicht die Tubuli, sondern die Glomeruli; es entsteht eine Urannephritis. Eine vorzügliche Erkrankung dieses oder jenes Nierenabschnittes, wie sie Pohl für die Tubuli angenommen hatte, gibt es nicht. Die Verschiedenheit des Sitzes der Nierenveränderung scheint nach unseren Versuchen lediglich von der Konzentration des Giftes abzuhängen: das dichte Gift schädigt die Glomeruli, das verdünnte reizt die Tubuli. Nimmt man die bekannte Tatsache hinzu, dass Uran, in ganz hohen Gaben unter die Haut gespritzt, wie alle Metallsalze Glomeruli und Tubuli schädigt, so scheint der allgemeine Schluss nahe zu liegen, dass es nur eine Sache der Verdünnung eines Giftes sei, aus einem Glomerulusgift ein Tubulus-



gift, aus einem Schädigungsgift ein Reizgift zu machen. Es wäre sicher lohnend, die Richtigkeit dieses Satzes auch für andere häufig benutzte Gifte zu prüfen.

Abgesehen von diesen anatomischen Befunden und Betrachtungen bleibt noch der klinische Vergleich zwischen den auf verschiedene Art gespritzten Tieren. Ein grundsätzlicher Unterschied in dem klinischen Ablauf der Erkrankung zwischen den beiden Gruppen besteht nicht, der anatomische Unterschied aber ist offensichtlich. Eine Schädigung des Glomerulusapparates ist als Ursache für das eigenartige Krankheitsbild (Tod bei offenen Harnwegen) abzulehnen. Denn 1. ist die Veränderung, die wir am Glomerulusapparat feststellen konnten, gering; 2. müsste bei einer Glomerulonephritis Oligurie mit verminderter Stickstoff- und Kochsalzausscheidung auftreten; 3. hat Baehr weit erheblichere Veränderungen an den Glomerulis beobachtet, ohne dass die Tiere von selbst zugrunde gingen. Die Glomerulonephritis hat jedenfalls die ausgeschiedenen Mengen nicht unter die Norm herabzudrücken vermocht.

Wir sehen also, dass sowohl bei glomerulärer Schädigung nach Einspritzung in die Nierenarterien als auch bei tubulärer Reizung nach subkutaner Einverleibung die vermehrte Ausscheidung von NaCl, N und $H_2O$ erfolgt, bis schliesslich der Tod eintritt. Die Nierenveränderungen an sich können, soweit es sich anatomisch beurteilen lässt, nicht Todesursache sein, dazu sind sie verhältnismässig zu geringfügig. Eine Erklärung für die erhöhte Nierentätigkeit ist gegeben, wenn wir dem Uran in bestimmten Dosen die Eigenschaft zusprechen, die Niere zur Hyperfunktion anzuregen, wie es Dünner in seiner ersten Arbeit getan hat. Dünner glaubte zu dieser Annahme berechtigt zu sein, da er das klinische Bild der offenen Harnwege auch nach direkter Einspritzung in die Nierenarterie beobachtete, in der das Gift bleiben sollte, ohne sonst in den Kreislauf zu gelangen. Man muss sich nur fragen, warum nicht die Tiere, wenn ihre Nieren dem Organismus NaCl, N und $H_2O$ entziehen, den entstandenen Schaden durch stärkeres Fressen zu kompensieren suchen. Statt dessen nehmen sie weniger Nahrung zu sich. Diese Tatsache weckt den Verdacht, ob nicht doch bei der intraarteriellen Einspritzung Uran in den Körper gelangen kann. Dünner hatte allerdings gerade von dieser Methode erhofft, dass das Uran nicht in den Kreislauf gelangen könne. Dünner's Versuche erscheinen auf Grund unserer neueren Erfahrungen in einem anderen Lichte. Aus intraarteriellen Versuchen Baehr's in eine Niere ersieht man, dass später die andere Niere tubuläre Veränderungen zeigen kann; es muss also hierhin Uran gekommen sein. Und wenn es Dünner gelungen ist, nach Einspritzung in eine Niere und Exstirpation dieser Niere nach 2 Stunden die Tiere vollkommen gesund zu erhalten, so schliesst das nicht aus, dass in den anderen Fällen allmählich Uran aus dem Nierendepot in andere Körperteile gelangen kann.

Unbeschadet dieser Einwände bleibt die Tatsache, dass die Niere bei kleinen Urangaben stark arbeitet, gleichgültig, ob das Uran je nach der Art der Verabreichung mehr den Glomerulus- oder den Tubulusapparat angreift, d. h. also: die Hyperfunktion, wie Pohl angenommen hatte, ist nicht abhängig von einer bestimmten Erkrankung der Niere. Man könnte



sich sogar so ausdrücken, dass die Niere trotz der pathologischen Veränderungen sehr gut funktioniert. Nimmt man diesen Standpunkt ein, so darf man von einer elektiven Wirkung des Urans auf die Nierenfunktion sprechen. Dabei müssen wir die Möglichkeit der übrigen Körperschädigung durch das Uran zugeben.

Zum Beweise dieser Annahme wäre erforderlich gewesen, an den übrigen Organen anatomische Veränderungen aufzuzeigen. Leider sind wir nachträglich nicht in der Lage gewesen, diese Forderungen zu erfüllen, da wir nur die Nieren für mikroskopische Untersuchung aufgehoben hatten.

## Zusammenfassung.

Nach subkutaner Einspritzung und direkter Injektion sehr kleiner Urandosen in die Nierenarterien erfolgt beim Kaninchen eine mehr oder weniger starke Ausschwemmung von N, NaCl und Wasser, unter der das Tier schliesslich sterben kann.

Anatomisch findet man nach der subkutanen Einspritzung an den Nieren nicht eine Ausschwemmung des Tubulusepithels (Pohl), sondern nur eine starke Abplattung bei höchster Erweiterung der Tubuli (tubuläre Reizung). Diese Veränderung kann reparabel sein.

Bei den Injektionen in die Niere direkt beobachtet man eine Entzündung an den Glomerulis (Glomerulonephritis).

Der auffällige klinische Verlauf (Hyperfunktion der Niere) ist durch die Nierenveränderung nicht erklärt. Anscheinend spielt eine elektive Wirkung des Urans auf die Nierentätigkeit dabei eine besondere Rolle. Das schliesst nicht unbedingt aus, dass daneben eine Vergiftung anderer Organe durch das Uran erfolgt.

---



XXVII.

Aus der medizinischen Abteilung B des Allerheiligen-Hospitals zu Breslau (Primärarzt: Prof. Dr. Forschbach).

# Zur Klinik der akuten Chromatvergiftung.

Von

**Heinrich Brieger.**

---

Eine grosse Anzahl von Chromvergiftungen, die durch Anwendung einer irrtümlich mit Kalium chromatum hergestellten Krätzesalbe entstanden, gab Gelegenheit klinisch genau und im Zusammenhang mit dem pathologisch-anatomischen Befund die Wirkung dieses Giftes zu verfolgen. Diese Beobachtungen waren bereits Gegenstand kurzer Vorträge von Urban, Colden, Hanser und Forschbach (1) und einer Arbeit von Lührig (2). Sie ergaben Uebereinstimmung mit vielen im Tierversuch und den meisten beim Menschen erhobenen Befunden, lieferten aber zudem noch manches neue Material, das weiterer experimenteller Durcharbeitung bedarf.

Aus in der der Literatur niedergelegten Beobachtungen über die nekrotisierenden Parenchymgifte (Sublimat, Uran, Chrom usw.) erfahren wir wenig von ihrer Allgemeinwirkung. Das hängt zum Teil damit zusammen, dass infolge der sofort einsetzenden Aetzung der Schleimhäute meist nur geringe Mengen des Giftes zugeführt werden, so dass ausser der Schleimhaut des oberen Verdauungstraktus höchstens noch die Niere als Ausscheidungsorgan schwer erkrankt. Es können aber auch andere Zellkomplexe in verschiedenem Grade Schaden leiden, sofern sie vom Gift in genügend hoher Konzentration getroffen werden.

### Veränderungen an der Haut.

Urban hat über die teilweise ausserordentlich tief nekrotisierenden Hautprozesse berichtet, deren Heilung sehr langsam von statten ging, ohne dass hierfür nur die vereinzelten Sekundärinfektionen verantwortlich gemacht werden können. Die Schwere der Hautschädigung unterschied sich erheblich von der in Chromfabriken beobachteten chronischen Aetzung der Haut [Lehmann (3)]. In einigen Fällen waren grosse Teile der Haut zerstört; doch ist der Ausfall von Atemoberfläche nicht für den tödlichen Ausgang einzelner Fälle ausschlaggebend gewesen. Inwieweit die Resorption der nekrotisierten Epithelien zur Entstehung des Krankheitsbildes beigetragen hat, wird später (S. 401 u. 404) gesprochen werden. Von den Veränderungen an der Haut, insbesondere den Sekundärinfektionen, war offenbar die Steigerung der Körpertemperatur abhängig, die sich meist in mittlerer Höhe hielt.



### Veränderungen an Herz- und Gefässsystem.

Besonders in der älteren Literatur [Pander (4)] werden Erscheinungen mitgeteilt, die auf eine Herzwirkung des chromsauren Kali hinweisen, und zwar handelt es sich um schwerste Kollapszustände, die sich mitunter schon kurze Zeit nach der Intoxikation dem Beobachter darbieten. So wurde in einer Reihe von Fällen bereits nach 1½ Stunden „kleiner", „fadenförmiger", „aussetzender" Puls beobachtet, und Todesfälle nach 2½ bis 14 Stunden sind mit grösster Wahrscheinlichkeit auf solche Kollapszustände zurückzuführen. Bei unseren Kranken fanden wir Veränderungen am Puls, die den genannten entsprachen, ausserdem ausgesprochene Dikrotie. Eine nennenswerte Blutdrucksenkung war in keinem unserer Fälle zu verzeichnen. Da jedoch experimentelle Chromvergiftung Blutdrucksteigerung hervorruft [Zondek (27)], und von Kolb und Volhard (5) Fälle von Sublimatvergiftung mit erheblicher Blutdrucksteigerung berichtet werden, ist es nicht von der Hand zu weisen, dass unsere Blutdruckwerte einen nur scheinbar normalen Zustand wiedergeben, d. h., dass die blutdrucksteigernde Wirkung (Urämie) durch eine blutdrucksenkende ausgeglichen worden ist. Am Herzen selbst war klinisch kein krankhafter Befund zu erheben. Der pathologisch-anatomische Befund ergab in Uebereinstimmung mit den früheren Beobachtungen geringe Herzverfettung, und zwar auch in solchen Fällen, die frühzeitig ad exitum gekommen waren [Hanser (1)]. Hinsichtlich dieser Herzwirkung kommt dem Kalianteil eine ausserordentlich hohe Bedeutung zu.

Die Erscheinungen an Puls und Blutdruck wiesen aber im Zusammenhang mit lokalen zirkumskripten Asphyxien der Haut darauf hin, dass Kal. chromat. neben der Herzschädigung auch eine Gefässlähmung ausübt. Es lässt sich vorläufig nicht entscheiden, ob diese Erscheinung zentraler oder peripherer Natur ist, es braucht aber die Gefässwirkung noch keine spezifische darzustellen, sondern nur eine allgemeine Säurewirkung. In der Literatur fanden wir keine einschlägigen Mitteilungen verzeichnet; im Tierversuch konnte Pander (4) mit Kal. bichromat. klinisch keine Herz- und Gefässwirkung feststellen, allerdings sind seine Befunde infolge „Blutgerinnung", wie er selbst angibt, nicht einwandfrei.

### Veränderungen an den Nieren.

Die Erscheinungen an den Nieren standen bei allen Autoren von jeher im Vordergrunde des Interesses. Bei den zahlreicheren älteren Beobachtungen handelt es sich meist um chronische Vergiftungen in Fabriken, seltener um schwere akute Fälle, die gewöhnlich nur unvollkommen beobachtet werden konnten. Allerdings sind in letzter Zeit von Volhard, Ascoli (5), Munk (6), Pfeiffer (7) und Anderen sehr genaue klinische Befunde bei Sublimatvergiftung mitgeteilt worden, die man denen bei Chromvergiftung im allgemeinen gleichsetzt. Schon lange hat man erkannt [Kabierske und Weigert (8)], dass die Wirkung dieser und ähnlicher Gifte (Uran, Aloin u. a.) sich geradezu spezifisch auf bestimmte Nierenelemente erstreckt, und zwar auf das Epithel der Tubuli



contorti. Die elektiv zerstörende Wirkung dieser Gifte ist bekanntlich im Experiment für die Ergründung zahlreicher physiologisch und klinisch wichtiger Probleme der Nierenfunktion herangezogen worden.

Unser Material (etwa 15 schwere Fälle) bot die Möglichkeit, die verschiedensten Stadien der Nierenschädigung klinisch und anatomisch in Vergleich zu stellen zu den tierexperimentellen Ergebnissen. Wir geben in den folgenden Tabellen einige typische Befunde von schweren Fällen wieder. (Siehe Tab. I.)

Die Befunde gestatten folgende Einteilung des klinischen Verlaufs:

1. Stadium: (Erster Beginn der Erkrankung im Krankenhause nicht beobachtet) Schnell einsetzende Albuminurie und extreme Oligurie. Dauer bis 8 Tage. Exitus in einem Falle.

2. Stadium: Wieder einsetzende Diurese. Urin schlecht konzentriert. Reststickstoff im Blute vermehrt. Im allgemeinen wenig, mitunter auch keine Albuminurie, wenig Erythrozyten; mässig viel Epithelien und Zylinder. Typisch urämische Erscheinungen ohne Eklampsie. In einigen Fällen Exitus.

3. Stadium: Weiteres Ansteigen der Diurese bis zur Norm oder Polyurie. Urin schlecht konzentriert. Reststickstoff im Blute noch vermehrt (70 bis 220 mg). Albuminurie vollständig abklingend, wenig Erythrozyten, Epithelien und Zylinder. Auch in diesem Stadium noch Exitus oder langsamer Rückgang der urämischen Erscheinungen.

4. Stadium: Langsames Abklingen der Polyurie. Ueberaus langsame Besserung der Konzentratiensfähigkeit unter Abnahme des Reststickstoffes im Blut. Rasches Verschwinden der geformten Elemente.

Der Blutdruck war, wie bereits gesagt, niemals erhöht, auch im Stadium der hohen Reststickstoffwerte im Blute nicht (bis 130 mm Hg). Der Puls war fast immer klein, weich, zum Teil dikrot. Es bestanden keine sichtbaren Oedeme, bis auf einen Fall, der auch sonst besondere Merkmale zeigte (Fall Nr. 4, siehe S. 398) Glykosurie war nicht nachzuweisen.

Das pathologisch-anatomische Bild der Nieren hat Hanser in dem genannten Vortrag beschrieben. Es sei hier kurz wiederholt, dass im frühesten Stadium der Erkankung (2. Tag) teilweise hochgradigste Hyperämie und kleinste Hämorrhagien gefunden wurden, vor allem aber nekrobiotische Epithelveränderungen der gewundenen Harnkanälchen (Quellung usw.), ferner Zylinder. Die Glomeruli waren gut erhalten; auch war keine Entzündung nachzuweisen. In einem späteren Stadium der Erkrankung bot sich das Bild überstürzter enormer Regeneration, wie es von Thorel (9) und Heinecke (10) beschrieben worden ist: Die Kanälchen waren erweitert und prall gefüllt mit Epithelien aller Art, die Glomeruli ohne Veränderungen. Die am spätesten sezierten Fälle zeigten Ausschwemmung der Zelltrümmer aus den Kanälchen und diese deutlich mit einem Belag von jungen Zellen versehen, ausserdem spärliche Entzündungsherde.

Ein polyurisches Initialstadium, wie es von vielen Seiten bei leichteren Fällen von Sublimatvergiftung und im Tierversuch beobachtet



Ta-

| Fall Nr. | Datum | Klinischer Befund |
|---|---|---|
| 1. (B.) | 10. 1. | Salbenanwendung. Erbrechen, Ohnmacht. |
| | 17. 1. | — |
| | 20. 1. | Aufnahme: Puls klein, arhythm. inäqu., Atmung leicht vertieft. Eklampsie. |
| | 21. 1. | Somnolenz. |
| | 22. 1. | Verschlechterung. |
| | 23. 1. | Benommenheit. Atmung vertieft. Puls s. 20. 1. Exitus let. |
| 2. (W.) | 8. 1. | Salbenanwendung. Erbrechen. |
| | 13. 1. | Aufnahme: Keine besonderen Symptome. |
| | 15. 1. | — |
| | 17. 1. | — |
| | 18. 1. | — |
| | 20. 1. | Verschlechterung. Somnolenz. |
| | 21. 1. | Weitere Verschlechterung. Eklampsie. |
| | 22. 1. | Atmung vertieft. Erbrechen. Kopfschmerz. Eklampsie. |
| | 23. 1. | — |
| | 24. 1. | Exitus let. |
| 3. (H.) | 8. 1. | Salbenanwendung. Erbrechen. |
| | 13. 1. | Aufnahme (Hautabteilung). |
| | 14. 1. | Erbrechen. Allgemeinzustand schlecht. |
| | 16. 1. | Leichte Apathie. |
| | 19. 1. | — |
| | 22. 1. | Allgemeinzustand. Erbrechen. |
| | 23. 1. | — |
| | 24. 1. | Verlegung nach der Medizinischen Abteilung B. |
| | 25. 1. | — |
| | 26. 1. | Besserung. |
| | 27. 1. | do. |
| | 28. 1. | Gutes Allgemeinbefinden. |
| 4. (E.) | ca. 10. 1. | Salbenanwendung. |
| | 13. 1. | Leichte Oedeme. |
| | 18. 1. | Aufnahme (Lazarett). |
| | 21. 1. | Aufnahme (Medizinische Abteilung B.): Puls gut. Atmung wenig vertieft. |
| | 22. 1. | Atmung stärker vertieft. |
| | 23. 1. | Puls verschlechtert. |
| | 24. 1. | — |
| | 25. 1. | — |
| | 26. 1. | — |
| | 27. 1. | Leichte Besserung. |
| | 28. 1. | — |
| | 29. 1. | — |
| | 30. 1. | Allgemeinbefinden gebessert. Puls dikrot. |

worden ist, haben wir bei unseren Patienten nicht beobachten können, da keiner von ihnen das Hospital alsbald nach der Vergiftung aufgesucht hat. Es ist aber auch möglich, dass infolge der Schwere der Giftwirkung in unseren Fällen meist sofort das oligurische Stadium eintrat.

Volhard (5) führt die extreme Oligurie oder Anurie bei der Sublimatvergiftung auf extrarenale Momente zurück, d. h. auf den durch Erbrechen und Durchfälle begründeten Wassermangel. Auch unsere Patienten litten wohl in den ersten Tagen an Erbrechen, einige auch an Durch-

belle I.

| Urin | | | | | Blut | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Tagesmenge | Spez. Gew. | Δ | Alb. pM. | Sediment | Druck | R. N. | Δ |
| Extreme Oligurie | . | . | . | . | . | . | . |
| — | . | . | . | . | . | . | . |
| Etwas mehr Urin | . | . | . | . | . | . | . |
| 400 | 1010 | — 1,13° | 1/4 | Epith.+ Zyl.— E.— | 120 | 87 mg | — 0,72° |
| 490 | 1011 | . | + | E. + | . | . | . |
| Geringe Mengen | . | . | — | . | 105 | . | . |
| Oligurie? | . | . | . | . | . | . | . |
| . | . | . | . | . | . | . | . |
| 500 | 1010 | . | 1/10 | . | . | . | . |
| 500 | 1010 | . | 1/10 | . | . | . | . |
| 600 | 1005 | . | 1/10 | . | . | . | . |
| 400 | 1009 | . | + | Zyl. + | . | . | . |
| 600 | 1010 | . | 1/4 | . | . | . | . |
| 400 | 1010 | . | 4/10 | Zyl. — | . | . | . |
| 300 | 1010 | — 0,73° | 8/10 | „ + | . | 220 mg | — 0,71° |
| 100 | 1004 | — 0,43° | 2 | „ — | . | . | . |
| Oligurie | . | . | . | . | . | . | . |
| . | . | . | . | . | . | . | . |
| 100 | . | . | 10 | E. ++ Epith. + | . | . | . |
| 400 | 1010 | . | 12 | . | . | . | . |
| 700 | 1010 | . | 1 | . | . | . | . |
| 1500 | 1010 | . | 2 | . | . | . | . |
| 1600 | 1015 | . | 1/4 | . | . | . | . |
| ca. 3000 | 1012 | . | — | . | . | . | . |
| 3000 | 1012 | . | . | Epithel + | . | . | . |
| 2800 | 1012 | . | . | . | . | . | . |
| 2900 | 1015 | — 54° | . | . | . | . | . |
| 2400 | 1010 | N. 0,58 pCt. | — | . | . | 43 mg | — 60° |
| Oligurie | . | . | . | . | . | . | . |
| . | . | . | + | Zyl. + E. + | . | . | . |
| } 1500 | . | — 0,71° | 1½ | Zyl. + E. + | 120 | 72 mg | — 0,61° |
| | 1009 | N. 0,36 pCt. | 3/10 | Sang. ++ | 125 | . | . |
| 600 | 1010 | . | 1/4 | „ + | . | . | . |
| 2200 | 1010 | . | 1/2 | . | . | . | . |
| 2300 | 1010 | . | 1/2 | . | . | . | . |
| 3000 | 1009 | — 0,72° | 1/8 | Sang. + | . | . | . |
| 3000 | 1022 | . | 1/8 | . | . | . | . |
| 3400 | 1011 | . | + | Sang. — E. — | 130 | 71 mg | — 0,59° |
| 2900 | 1010 | . | . | „ + | . | . | . |
| 3700 | 1010 | . | + | „ + E. — | . | . | . |

fällen, bei nicht reichlicher Wasseraufnahme. Aber das Erbrechen liess bald nach; und sicherlich wurde ein grosser Teil der verlorenen Flüssigkeit ersetzt, so dass die Diurese allmählich hätte einsetzen können. Andererseits wurde im Stadium 3 eine Wassermenge ausgeschieden, die grösser war, als die in der Zwischenzeit per os oder intravenös zugeführte (siehe Fall Nr. 3 und 4). Leider konnten wir aus begreiflichen Gründen keine Gewichtsmengen vornehmen, und die bisherige Literatur enthält keine exakten Angaben in dieser Beziehung.

W. Pfeiffer (7) fand allerdings bei Quecksilber- und Oxalsäurevergiftung eine erhebliche Gewichtszunahme trotz Erbrechen usw. In manchen Fällen mag tatsächlich eine Wasserverarmung durch die genannten extrarenalen Ursachen für das Ausbleiben der Diurese verantwortlich gemacht werden können. In anderen Fällen aber beruht diese sicher auf Wasserretention.

Es drängt sich die Frage auf, wo in den Fällen mit Wasserretention das Wasser zurückgehalten wurde: Im Blut oder im Gewebe? Hydrämie oder Oedem? Die Untersuchung der Erythrozyten und des Hämoglobins liefert, sofern man aus ihrer Zahl Schlüsse auf die Blutkonzentration machen kann, mit Rücksicht auf die Knochenmarkswirkung der Vergiftung kein eindeutiges Ergebnis. Siebeck (11) glaubt allerdings, aus seinen Blutbefunden bei Sublimatvergiftung auf eine Hydrämie schliessen zu können.

Bei unseren Fällen fehlte im allgemeinen manifestes Oedem, ebensowenig wurde vom Pathologen Oedem gefunden. Nur ein einziger Fall, bei dem hochgradige Polyurie bestand, hatte Oedem. Es scheint sich also nicht um prinzipielles Fehlen von Oedemen zu handeln, ebensowenig wie es bei der Sublimatvergiftung der Fall ist, bei der Ascoli und Volhard (6) in einigen Fällen Oedem beschrieben haben. Das steht in Uebereinstimmung mit den experimentellen Befunden von Richter (12), Heinecke und Mayerstein (10), Schlayer (13) u. a., die besonders bei Uran, seltener und später auftretend auch bei Chrom, Oedembildung beobachtet haben, hier allerdings in stärkerem Grade nur unter gewissen Umständen (Injektion von starken Gefässgiften, z. B. Amylnitrit, ferner von Salzlösung, auch nur $H_2O$). Damit wäre vielleicht erklärt, warum in der weitaus überwiegenden Zahl von Chrom- und Sublimatvergiftungen, die doch — nach Volhard — als Nekrose der Tubuliepithelien ganz besonders zu Oedembildung neigen müssten, keine Oedembildung stattfindet: Es entsteht offenbar in den meisten Fällen nur ein Teil der zur Oedembildung notwendigen Faktoren.

Volhard gibt keine Begründung für das auffällige Fehlen von Oedemen in den meisten Fällen der nekrotisierenden Nephrosen. Wenn wir in seiner Theorie beharren, wäre zu denken, dass es infolge vorschneller Nekrose und damit völligen Funktionsverlustes der Tubuliepithelien nicht zur Bildung des „Oedemgiftes" kommen kann.

Auch ist zu beachten, dass in den Tierversuchen vorwiegend Uran Oedeme hervorrief, Chrom erst bei stärkeren Dosen oder unter Zuführung eines als gefässschädigend bekannten Giftes. Uran ist als wesentlich stärkeres Gift bekannt und entfaltet als solches neben der Wirkung auf die Tubuliepithelien eine auf die Gefässe. Eine Kapillarschädigung ist nach der heute geltenden Cohnheim'schen Theorie zur Oedembildung erforderlich. Interessant ist es daher, dass der einzige unserer Patienten (Fall 4), der Oedeme hatte, auch als einziger stärkere Blutungen der Nasen- und Rachenschleimhaut aufwies. Möglicherweise war sein Gefässsystem durch eine frühere schwere Verwundung mit Infektion geschwächt. Periphere Anzeichen einer Gefässschädigung an der Haut (Ekchymosen usw.) vermissten wir freilich.



Ferner besteht gewiss die Möglichkeit, dass in den meisten Fällen die retinierte Wassermenge zur Bildung eines manifesten Oedems nicht ausreicht. Kann doch die Retention dann nicht gross sein, wenn, wie im Fall 3, die Patientin alsbald nach Einsetzen der Diurese anhaltenden heftigen Durst äussert.

Ob das Fehlen der Historetention des Kochsalzes in Betracht gezogen werden kann, muss bei dem Mangel an gründlicher Untersuchung des Kochsalzstoffwechsels in der Schwebe gelassen werden. In einigen der erwähnten Tierversuche hat bereits Infusion hypertonischer Kochsalzlösungen genügt, um Oedem hervorzurufen; offenbar war also in diesen Fällen nicht genügend Kochsalz zurückgehalten worden.

Die Schwierigkeit, das Fehlen des Oedems in den meisten Fällen der vorliegenden Vergiftung zu erklären, wurzelt in den Schwierigkeiten der ganzen Oedempathologie. Jedenfalls sind Charakter und Menge des Giftes in dieser Beziehung bestimmend. So spricht Volhard bei den mittelschweren und leichteren Fällen der Sublimatvergiftung von einem Uebergang zur ödematösen genuinen Nephrose.

Von extrarenalen Ursachen der Oligurie sind auch noch die beschriebenen schweren zirkulatorischen Störungen (s. S. 394) zu beachten, die eine verminderte Durchblutung der Niere zur Folge haben.

Neben den extrarenalen Faktoren spielen aber auch sicherlich renale eine Rolle. Allerdings ist eine Unfähigkeit der Glomeruli, Wasser auszuscheiden, nicht wahrscheinlich, da diese nur im allerersten Stadium eine gewisse toxische Schädigung in Form einer Hyperämie aufwiesen und sich späterhin klinisch und anatomisch im allgemeinen intakt zeigten. Die renalen Ursachen der Oligurie sind vielmehr in der Schädigung der Tubuli zu suchen: Vielleicht ist für das Stocken der Diurese eine Minderung der Kochsalzausscheidung, d. h. das Fehlen der osmotischen Wirkung des durch die Tubuli ausgeschiedenen Salzes zum Teil verantwortlich zu machen, eine Störung der Funktionsharmonie. Weit mehr kommt als mechanische Behinderung der Diurese die Verstopfung der Harnkanälchen mit desquamierten Elementen in Betracht. Heinecke und Mayerstein (10), Fraenkel und Pohl (14), v. Müller (19) und W. Gross (17) haben letzteres auch im Tierexperiment (bei Sublimat bzw. Urannitrat) angenommen, andere [Schlayer und Hedinger (13), Pfeiffer (7)] geleugnet, weil dann der Sedimentbefund bei der einsetzenden Diurese grösser sein müsse. Auch wir haben dies vermisst, jedoch bildet diese Beobachtung keinen Gegenbeweis, da die Zylinder bereits zerfallen sein können. Wenn man das histologische Bild betrachtet, erscheint die Mitwirkung der Kanälchenverstopfung bei der Verhinderung der Diurese durchaus wahrscheinlich.

Wie kommt die im Tierversuch und beim Menschen gefundene, auch in unseren Fällen so prägnante, in Stadium 2 beobachtete Diurese oder gar Polyurie zustande? Dies bildet ein Problem, dem viele Autoren in experimentellen Arbeiten besonderes Interesse zugewandt haben [S. Weber (15), Schlayer (13), Heinecke u. Mayerstein (10), Pohl (14), Baehr (16) u. a.]. Das Stadium dieser Diurese bzw. Polyurie ist anatomisch gekennzeichnet durch höchstgradige Zerstörung und Desquamation



und immer wieder einsetzende Hyperregeneration und Desquamation der Tubuliepithelien. Es ist also nicht angängig, die Urinsekretion einer Funktion der Tubuli zuzuschreiben, wie sie Schlayer und Takayasu (13) bei leichter Schädigung der Tubuli annehmen. Eher ist nach S. Weber (15) und Galeotti (18) in der Urinsekretion eine Leistung bzw. Mehrleistung der Glomeruli zu sehen, zumal die Konzentration des Urins den Vorstellungen über die Glomerulusfunktion entspricht. Die Glomeruli zeigen dementsprechend nicht nur histologisch keine Veränderungen, auch klinisch weist das Fehlen von roten Blutkörperchen, in einigen Fällen auch von Albumen, auf die allgemeine Intaktheit der Glomeruli hin. Vereinzelte Entzündungsherde, die klinisch und histologisch deutlich hervortreten, sind sicherlich von untergeordneter Bedeutung.

Welche Faktoren verursachen die glomeruläre Diurese? Die mit therapeutischer Absicht zugeführten Diuretika sind sicherlich nicht ausschlaggebend, trat doch, wie im Tierversuch, so auch in unseren Fällen ohne stärkere Diuretika Urinsekretion ein. Dass ihre Anwendung erheblich mitwirken kann, ist selbstverständlich möglich. Wahrscheinlich stehen die Glomeruli schon vorher unter diuretischem Reiz [polyurische Reaktion der insuffizienten Niere auf feste Bestandteile (v. Müller (19)]. Die Diurese kann aber erst nach Ausschwemmung der verstopfenden Elemente in Erscheinung treten. Wo extrarenale Besonderheiten (Wasserverarmung) und Giftschädigungen an Herz und Gefässen oder stärkere renale Insuffizienz infolge stärkerer toxischer Wirkung [auch stärkere Kochsalzretention (Heinecke und Mayerstein (10)] statthaben, muss die Diurese versiegen, der Versuch der Entgiftung, die Eliminierung von Chrom und Stickstoff misslingt.

Trotz der ausreichenden bzw. sogar überreichlichen Wasserausscheidung handelt es sich um insuffiziente Nieren. Inwieweit eine Störung der Kochsalzausscheidung vorliegt, können wir allerdings auf Grund unserer Untersuchungen nicht entscheiden. Die Insuffizienz der Stickstoffausscheidung dagegen wird durch unsere Befunde bewiesen. Wir setzen uns damit in Widerspruch zu den tierexperimentellen Ergebnissen Pohl's (14), Baehr's (16) und L. Dünner's (22), welche keine Insuffizienz der Stickstoffausscheidung finden konnten. An anderer Stelle wurde betont, dass geringfügige Unterschiede in Menge und Charakter des Giftes das Vergiftungsbild ausserordentlich verändern können (S. 399), und dies gilt auch für die Unterschiede in den Stoffwechselbefunden. Es handelt sich bei den Fällen von Pohl und Baehr um leichte bzw. subakute tubuläre Erkrankungen, die funktionell keine ungenügende Kochsalz- und Stickstoffausscheidung und morphologisch nur Abplattung der Epithelien (Baehr) aufweisen. Die Versuche von Dünner betreffen wieder anders geartete Grade der Vergiftung[1]). In unseren Fällen wies der

1) Aehnlich ist auch das Fehlen der Glykosurie in unseren Fällen zu erklären. Diese viel, aber nicht immer [Pander (4)] beobachtete Glykosurie ist nach den Untersuchungen E. Frank's (23) unzweifelhaft renalen Ursprungs, d. h. durch eine abnorme Zuckerabscheidung der Nierenzellen verursacht. Die Zuckersekretion ist der Ausdruck einer „erhöhten Funktionsbereitschaft" (Frank) der sekretorischen Epithelien der Tubuli contorti, also nur bei den leichten Fällen mit Schädigung der Epithelien oder bei den schweren Fällen im allerersten Stadium, nicht aber bei völliger Zerstörung der Epithelien anzutreffen.



Reststickstoffspiegel des Blutes Zahlen wie 220 mg auf. Inwieweit kann dieser Befund auf eine Minderfunktion der Epithelien der Tubuli contorti zurückgeführt werden? Strauss, de Bonis (20), Heinecke und Mayerstein (10), Schlayer (13) weisen die Ausscheidung von Wasser und Stickstoff entweder ausschliesslich oder wenigstens der Hauptsache nach den Glomeruli zu, fanden doch auch die meisten Autoren erhöhten Reststickstoffgehalt des Blutes bei vaskulären Prozessen, Strauss auch bei Uranaszites. Dementsprechend fand Folin (21) bei der die Tubuli contorti schädigenden Kalichromatvergiftung nur geringe Vermehrung des Reststickstoffs im Blute. Unsere Befunde scheinen dem zu widersprechen. Nun kann allerdings ohne Frage allein lange Dauer der Oligurie zu Reststickstoffvermehrung infolge Retention führen, und von älteren Autoren, neuerdings von Volhard, Munk u. a. mitgeteilte Fälle von Sublimatvergiftung gingen ebenso wie die meisten unserer tödlichen Fälle nach längerer Oligurie bzw. Anurie unter den typischen Erscheinungen der echten Urämie zugrunde (Apathie, Stupor bis Koma, Schlafsucht, z. T. Erbrechen, Muskelzucken, vertiefte und verlangsamte, pausierende Atmung). Ausserdem weisen solche hohen Reststickstoffwerte wie 220 mg [Hohlweg (20) bei Sublimat bis 298 mg] darauf hin, dass die Ursache nicht nur in der Retention, sondern auch in toxischem Eiweisszerfall [Becher (24) bei Anurie; v. Monakow (25)] gesucht werden muss. In unseren Fällen ist die Resorption des Eiweisses der nekrotisierten Epithelien in Betracht zu ziehen. Aehneln doch der Verbrühungstod und andere Eiweisstoxikosen [H. Pfeiffer (26)] so ausserordentlich dem Bilde der Urämie, dass ihnen Pfeiffer Ueberladung des Blutes mit Eiweissspaltprodukten als gemeinsame Grundlage zuweist. Diese Erwägungen reichen aber nicht aus, die erstaunliche Tatsache zu erklären, dass auch im Stadium der wiedereinsetzenden Diurese oder gar Polyurie (Volhard bei Sublimatvergiftung) die Stickstoffausscheidung ungenügend bleibt. Denn selbst wenn man die Erniedrigung der Konzentration des Urins durch verminderte Ausscheidung des Kochsalzes in Betracht zieht, sind doch spezifische Gewichte wie 1005 bei dem hohen Stickstoffangebot und den anfänglich geringen Urinmengen ausserordentlich niedrig. Ist also, da es sich um ein Glomerulussekret handelt, anzunehmen, dass der Ausfall der Funktion der Tubuli contorti für die Minderung der Stickstoffausfuhr verantwortlich zu machen ist (Koranyi'sche Schule), oder sind auch die Glomeruli als Stickstoffausfuhrstätten in ihrer Funktion beeinträchtigt (Müller'sche Schule)? Jedenfalls ist die kompensatorische Leistung der Glomeruli nicht ausreichend, sei es aus physiologischen Gründen, oder weil diese selbst funktionell geschädigt sind. Dazu ist zu bemerken, dass allerdings eine initiale toxische Gefässschädigung nicht abzuleugnen ist, andererseits eine toxische Schädigung der Glomerulusfunktion auch ohne erkennbare morphologische Schädigung statthaben kann (Schlayer).

Eine Besserung der Nierenfunktion trat in den überlebenden Fällen ausserordentlich langsam ein. Das Epithel der Tubuli contorti ist zwar, wie bereits gesagt, sehr rasch regeneriert, und Entzündungsvorgänge, die bei chronischer Vergiftung zahlreicher sind, machen sich klinisch nicht bemerkbar, aber die Konzentrationsfähigkeit bleibt über Wochen und



Monate hinaus hinter der Norm zurück; war es auch noch bei der Entlassung der Patienten. Es bestand nicht nur Rekonvaleszentenhyposthenurie, sondern, wie uns zahlreiche Konzentrationsversuche gezeigt haben, Isosthenurie. Dass die Minderung der Stickstoffausscheidung auch jetzt noch auf einer toxischen Schädigung der Glomerulusfunktion (siehe oben) beruht, ist nicht wahrscheinlich. Vielmehr ist sehr wohl denkbar, dass die als Endprodukt eines vielfältigen Regenerationsprozesses entstandenen Epithelien der Tubuli contorti infolge Protoplasmaarmut (Volhard) funktionsuntüchtiger sind als die normalen, also doch eine Dysfunktion der Epithelien der Tubuli contorti für die Insuffizienz der Stickstoffausscheidung verantwortlich zu machen ist.

Diejenigen unter unseren Patienten, die das oben beschriebene Bild der Urämie boten, wiesen zwar stärkere toxische Erscheinungen, aber keinerlei eklamptische Symptome auf, falls man die fibrillären Muskelzuckungen nicht in die Reihe der eklamptischen Symptome aufnimmt. Auch in der Literatur der nekrotisierenden Nephrosen wird meist über Urämie ohne eklamptische Erscheinungen berichtet, allerdings werden typisch eklamptische Fälle von Sublimatvergiftung [Kolb und Volhard (5)] mitgeteilt. Es ist von Interesse, dass in diesen Fällen eine beträchtliche Blutdrucksteigerung beobachtet wurde, die wir in allen Fällen vermissten. Wir glaubten, das Fehlen der Blutdrucksteigerung auf die beobachtete Herz- und Gefässwirkung zurückführen zu können (S. 394), fanden aber in einer Arbeit von Zondek (27) die Beobachtung, dass sich durch Chrom verursachte Blutdrucksteigerungen im Gegensatz zu den durch Sublimat und Uran hervorgerufenen gegenüber Pankreasextrakten prinzipiell anders verhielten. Das Fehlen eklamptischer Erscheinungen weist jedenfalls darauf hin, dass das Kali, dessen Retention man früher für die Entstehung der Urämie überhaupt verantwortlich machte, an der Erzeugung dieser Urämie nicht beteiligt ist, sind doch die durch starke Erhöhung des Kalispiegels im Blut hervorgerufenen Vergiftungen typisch eklamptischer Natur.

## Veränderungen am Blutbild.

Am auffälligsten war neben der Wirkung an Haut und Nieren die durch die Chromvergiftung verursachte Aenderung des weissen Blutbildes. In der Literatur finden wir nur eine Angabe von Pander (4), der eine Verminderung der Leukozyten zu beobachten glaubte. Tabelle II gibt unsere Beobachtungen an den Leukozyten wieder.

Es handelt sich demnach um eine sehr starke Hyperleukozytose (Polynukleose) mit ausgesprochener Verschiebung nach links (Jugendformen mit wenig Segmentierten, Metamyelozyten mit eingeschnürten Kernen, Myelozyten, Myeloblasten), ein mitunter dem der myeloischen Leukämie sich näherndes Blutbild, das wochenlang bestehen blieb. Die Vergiftung hat also das Knochenmark intensiv gereizt. Wir fanden diese Knochenmarksreizung, natürlich in geringerem Masse, auch in leichteren Fällen, und bei den schweren Fällen in allen Stadien der Erkrankung, nicht nur in der Agone, in der eine Leukozytose annahmeweise infolge daniederliegender Zirkulation (Ehrlich-Lazarus) bekanntlich beschrieben ist.

**Tabelle II.**

| Name | Gesamtzahl | Myelozyten pCt. | Metamyelozyt. pCt. | Jugendformen pCt. | Polymorphkernige pCt. | Lymphozyten pCt. | Gr. Mononukleäre + Uebergsz. pCt. | Eosinophile pCt. | Mastzellen pCt. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| II. Woche. Schwere Fälle: | | | | | | | | | |
| Bi. | Starke Leukoz. | 5 | 21 | 44 | 26 | 3 | 1 | — | — |
| Em. | 38 000 | 3 | 3 | 20 | 65 | 5 | 1 | 2 | — |
| Ha. | 24 800 | — | — | 23 | 66 | 2 | 1 + 6 | — | — |
| Wi. | 41 900 | — | 7,3 | 63,3 | 26 | 3,4 | — | — | — |
| Leichtere Fälle: | | | | | | | | | |
| Gei. | 11 900 | — | 2 | 12 | 60 | 13 | 5 + 6 | 2 | — |
| Ni. | — | — | — | 6 | 59 | 20 | 2 + 10 | 3 | — |
| Sp. | 6 100 | — | 1 | 12 | 35 | 31 | 11 + 7 | 1 | 2 |
| III. Woche. Schwere Fälle: | | | | | | | | | |
| Em. | 9 500 | 1 Myelobl. | 16 | 27 | 34 | 11 | 8 + 2 | 1 | — |
| Ha. | — | — | 1 | 12 | 73 | 6 | 3 + 2 | 3 | — |
| Leichtere Fälle: | | | | | | | | | |
| Gei. | 6 500 | — | 8 | 22 | 54 | — | 9 + 5 | 2 | — |
| Ni. | 13 900 | — | — | 4 | 81 | 6 | 3 + 5 | 1 | — |
| Schi. | 15 400 | — | — | 12 | 50 | 23 | 5 + 6 | 4 | — |
| Schä. | 9 100 | — | 2 | 8 | 48 | 26 | 9 + 5 | 2 | — |
| IV. Woche. Schwere Fälle: | | | | | | | | | |
| Em. | 22 200 | 3 | 17 | 30 | 44 | 5 | 1 | — | — |
| Ha. | 7 600 | — | — | 11 | 63 | 17 | 4 + 1 | 3 | 1 |
| Mittelschw. Fall: | | | | | | | | | |
| Ro. | 10 200 | — | — | 10 | 56 | 11 | 5 | 18 | — |

Was ist die Ursache dieser Knochenmarksreizung? Wir haben zunächst an eine direkte Wirkung des Chroms gedacht, etwa durch Ablagerung des Chroms im Knochenmark [Zdarek (28)], wie es wahrscheinlich auch bei der Schwefelsäure der Fall ist, deren leukotaktische Wirkung Türk (29) beschreibt, oder bei der Buttersäure [Lucibelli (30)]. Auch bei Salzsäure- und Sublimatvergiftungen (siehe Tab. III) haben wir starke Leukozytose beobachtet, insbesondere war bei Sublimatvergiftung die Verschiebung nach links deutlich ausgesprochen.

**Tabelle III.**

| Art der Vergiftung | Gesamtzahl | Myelozyten pCt. | Metamyelozyt. pCt. | Jugendformen pCt. | Polymorphkernige pCt. | Lymphozyten pCt. | Gr. Mononukleäre pCt. | Uebergangszell. pCt. | Eosinophile pCt. | Mastzellen pCt. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| N. Sublimat | 29 200 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| " | 16 600 | 1 Myelobl. | 3 | 7 | 71 | 13 | — | — | — | 2 |
| K. Salzsäure | 22 600 | — | — | — | 71 | 13 | — | 13 | 3 | — |
| L. " | 17 800 | — | — | — | 86 | 8 | — | 5 | — | 1 |
| L. Hgoxycyan. | 19 000 | — | — | — | — | — | — | — | — | — |
| S. Sublimat | 40 700 | 2,5 | 7 | 54,5 | 35 | 1 | — | — | — | — |

Die lange Dauer einer auf diese Weise entstandenen Leukozytose entspräche der lange dauernden Chromanreichung des Organismus, wurde doch noch nach 14 Tagen reichlich Chrom in den Ausscheidungen nachgewiesen (siehe S. 406). Leider haben wir aus äusseren Gründen das Knochenmark nicht untersuchen können. Für die Entstehung der Leukozytose haben wir jedoch noch eine Reihe von anderen Möglichkeiten in Betracht ziehen müssen. Es ist bekannt, dass die Einverleibung artfremder Eiweisse, z. B. von Blut, Milch, Milcheiweiss [Müller (31)], Bazillenemulsion, Parenchymbrei usw. leukotaktisch wirkt. Jedoch liegen zahlreiche Beobachtungen vor, nach denen auch arteigenes, aber blutfremdes Eiweiss leukotaktisch wirkt, und zwar neben pathologischem Zelleiweisszerfall (Leukozytose infolge Tumorzerfall, Leukozytose nach Verbrühung, Schwangerschaftsleukozytose) und pathologisch erhöhtem Stoffwechselumsatz (kachektische Leutozytose, gewisse Leukozytosen bei Tumoren) auch Erythrolyse [z. B. Gaisböck (32) bei Kali chloricum] und Resorption von Blutergüssen. Was Chromintoxikationen betrifft, so ist von einer Reihe von Autoren Methämoglobinbildung beobachtet worden, neuerdings durch Schumm (33) bei akuter Chromvergiftung Hämatin im Blutserum, Oxy- und etwas Methämoglobin im Urin. Wir haben in einigen Fällen wohl hämolytische Sera gefunden, aber keine sicheren Degenerationsmerkmale an den Erythrozyten, keine Urobilinurie, keinen Ikterus. Jedenfalls ist für die Entstehung der Leukozytose Hämolyse sicherlich nicht ausschlaggebend gewesen[1]). Von weitaus grösserer Bedeutung ist die Frage, inwieweit mit der Nekrotisierung der Epithelien der Haut eine leukotaktische Wirkung durch die resorbierten Eiweissabbauprodukte ausgeübt worden sein kann. Wir haben bereits (S. 401) gesagt, dass diese an der Entstehung der Stickstoffüberladung des Blutes einen wesentlichen Anteil haben können, und auch erwähnt, dass Pfeiffer die Urämie überhaupt in Beziehung gebracht hat zu den Eiweisstoxikosen. Pfeiffer glaubt, dass die gemeinsamen Züge in den Krankheitsbildern von Urämie einerseits und anaphylaktischem Shock und Verbrühungstod (26) andererseits auf die Anhäufung von Eiweissspaltprodukten in Blut und Geweben zurückzuführen sei. Zu diesen gemeinsamen Zügen rechnet er auch die Leukozytose. Dem widerspricht die Angabe Schlecht's (34), dass zwar Peptone Leukozytosen, jedoch eosinophile verursachen, übrigens nicht die niedrigen Spaltprodukte des Eiweisses. Die kurze Angabe Volhard's aber, dass in der Urämie Leukozytose besteht, konnten wir durch Blutuntersuchungen in einigen Fällen nephritischer Urämie mit starker Vermehrung des Blutreststickstoffs (in einem Falle nicht) bestätigen. Bei diesen urämischen, übrigens neutrophilen Leukozytosen

1) Es sei hier hinzugefügt, dass die Resistenz der Erythrozyten gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung zunächst leicht vermehrt schien. Resistenzprüfungen mit Lösungen von Kalium bichromat. ergaben, dass normal resistentes Blut sich bei Verdünnungen von 1:500000 bis 1:1000 (in physiologischer Kochsalzlösung) nicht löste, was offenbar auf die hypertonisierende Wirkung des Zusatzes von Chromsalz zur physiologischen Kochsalzlösung zurückzuführen ist. Es zeigten jedoch die mit diesen Lösungen vorbehandelten Erythrozyten gegenüber hypotonischer Kochsalzlösung stark verminderte Maximalresistenz.




trat jedoch niemals eine so starke Verschiebung nach links und eine leukämoide Beschaffenheit des Blutbildes auf, wie bei den Fällen von Chromvergiftung (siehe Tab. IV).

**Tabelle IV.**

| Urämien | Gesamtzahl | Myelozyten pCt. | Metamyelozyt. pCt, | Jugendformen pCt. | Polymorphkernige pCt. | Lymphozyten pCt. | Gr. Mononukleäre pCt. | Uebergangszell. pCt. | Eosinophile pCt. | Mastzellen pCt. |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| K. . . . | 26 000 | — | — | — | 92 | 3 | — | 1 | 4 | — |
| B. . . . | 14 800 | — | — | — | 82 | 11 | — | 5 | 2 | — |
| D. . . . | 17 000 | — | — | — | 78 | 17 | — | 3 | 2 | — |
| L. . . . | 13 300 | — | — | — | 75 | 21 | — | 3 | 1 | — |

Es ist fraglich in welchem Masse diese Leukozytosen bei Chromvergiftung auf direkte Knochenmarksschädigung oder auf die Resorption der nekrotisierten Bestandteile zurückzuführen sind. Offenbar ist der hohe Grad der Leukozytose durch eine Sammelwirkung der besprochenen Faktoren bedingt, doch kommt dem Chrom allein, zumal es in so starkem Masse resorbiert wurde, eine gewisse Bedeutung zu. Jedoch ist damit nicht ausgedrückt, dass diese direkte Wirkung für Chrom spezifisch wäre, vielmehr ist es wahrscheinlich, dass — vergleiche die Blutbilder bei Sublimat, Salzsäure, Schwefelsäure usw. — die starken leukotaktischen Erscheinungen im allgemeinen auf Säurewirkung zurückzuführen sind[1]). Besonders interessant ist an diesen Leukozytosen, dass im weiteren Verlauf der Erkrankung ganz analog der Entzündungsleukozytose eine Verschiebung zu gunsten der Lymphozyten eintrat, dass die anfänglich stark verminderten oder verschwundenen Eosinophilen zurückkehrten, in einem Falle sogar bis zu 18 pCt. vermehrt gefunden wurden. Die Erhöhung der Temperatur (siehe S. 393) stand in keinem konstanten Verhältnis zu den Leukozytenzahlen.

Auch das erythropoetische System wurde von der Knochenmarkswirkung des Giftes betroffen. Viroz und Pander (4) berichten von Erythrozytenzerstörung bzw. „Anämie durch direkte Einwirkung auf die blutbildenden Organe", besonders bei chronischen Fällen. Unsere Beobachtungen aus der ersten Zeit der Erkrankung ergaben als niedrigsten Wert 3 300 000 Erythrozyten (bei einem schmächtigen Kinde), als höchsten 5 280 000. Eine stärker anämisierende Wirkung war demnach im ersten Stadium nicht zu beobachten. Es ist sogar in Betracht zu ziehen, dass Zahlen wie 5 280 000 bei einem schwächlichen Mädchen, wie es im Fall 3 war, eine abnorm hohe Zahl darstellen, dass ausserdem bei einigen Fällen

1) Die Frage, wie die Giftwirkung des an sich neutralen Salzes Kalium chrom. (und der Chromoxyde) im Organismus zustande kommt, ist trotz der bisherigen Untersuchungen noch nicht genügend geklärt. Wie in Gemeinschaft mit Breitbarth ausgeführte Versuche (Inaug.-Diss., Breslau 1920) ergeben haben, scheinen in der Tat die beschriebenen Wirkungen von der Azidität abhängig zu sein; die Leukozytose in so hohem Grade muss freilich noch andere Ursachen haben. (Anm. b. d. Korr.)

Hämolyse und vorgetäuschte Verminderung durch Hydrämie nicht auszuschliessen sind. Auch wurden kernhaltige Erythrozyten und Howell-Jolly'sche Körperchen gefunden. Es handelt sich demnach auch um eine Reizung des erythropoetischen Systems.

Auffallend war der Folgezustand, welcher das erste Stadium allmählich ablöste. Es traten nämlich im Verlaufe der Heilung hochgradige Anämien auf, von denen es unwahrscheinlich ist, dass sie Blutgiftanämien oder nephritische Anämien darstellen sollten, da diese Erscheinungen längst abgeklungen waren. Auch die Krankheitserscheinungen an der Haut sind kaum mehr für diese progressiven Anämien verantwortlich zu machen. Am wahrscheinlichsten erscheint ein Erschöpfungszustand des Knochenmarks nach der maximalen Reizung. Zu bemerken ist übrigens, dass die Reaktionsfähigkeit des Knochenmarks doch so weit erhalten war, dass es sofort und gut auf stärkeren Reiz (intramuskuläre Injektionen von defibriniertem Blut) ansprach.

In erheblichem Masse äusserte sich die Wirkung auf den blutplättchenbildenden Apparat. Wir zählten bis 421 000 Thrombozyten, meist auffallend grosse, auch Riesenblutplättchen. In anderen Fällen, die nicht ausgezählt wurden, schien das Präparat geradezu überschwemmt mit Thrombozyten. Diese Erscheinung hielt ausserordentlich lange Zeit an.

Die Gerinnungszeit fanden wir in den untersuchten Fällen normal, während Volhard von einer Verzögerung der Gerinnung in der Urämie spricht.

### Veränderungen an anderen Organen.

Am Magendarmtraktus beobachteten wir Erbrechen teilweise blutigen Mageninhalts und initiale Durchfälle; pathologisch-anatomisch wies die Magen- und Darmschleimhaut hochgradige entzündliche Hyperämie und frische Ekchymosen, die Leber geringe fettige Degeneration auf. Diese Befunde entsprechen den typischen der Autoren. Wir haben in einigen Fällen klinisch eine Vergrösserung der Milz gefunden, in einem Falle konnte eine klinisch festgestellte Milzvergrösserung pathologisch-anatomisch nicht nachgewiesen werden. Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems — Lührig (2) fand erhebliche Mengen des Giftes im Gehirn — konnten wir nicht verzeichnen; ein Teil der in der Literatur berichteten ist sicherlich auf die Urämie zu beziehen.

### Ausscheidung des Chroms.

Nach den Literaturangaben [s. besonders Kunkel (36) und Pander (4)] wird das Gift vor allem durch die Nieren, z. T. auch den Darm sehr schnell ausgeschieden. Für nahezu sämtliche Organe und Körperflüssigkeiten ist der Nachweis bereits von anderen Autoren erbracht worden. In unseren Fällen wurden infolge der protrahierten und sehr intensiven Resorption noch 14 Tage nach der Applikation der Salbe erhebliche Mengen des Giftes in den Ausscheidungen nachgewiesen, im Harn bis 8 mg pro 1000 g, im Stuhl bis 0,61 mg pro 100 g, im Mageninhalt bis 0,63 mg pro 100 g. Das Blut enthielt zu diesem Zeitpunkt noch 2,3 mg pro 100 g.



## Therapie.

Das Schicksal des Kranken hängt, wie auch Volhard betont, von dem Eintritt der Diurese ab. Wir haben gezeigt, dass hierbei die Hebung der Herz- und Gefässkraft wichtigstes Erfordernis ist. Wenn man bedenkt, dass der Tod sogar unabhängig von der Harnvergiftung durch Kollaps bedingt sein kann, wird die Anwendung von Herz- und Gefässmitteln, die wie Koffein gleichzeitig spezifisch diuretisch wirken, selbstverständlich. Wir haben ausserdem starke Diuretika, wie Euphyllin (rektal) gegeben, zudem versucht, den Giftgehalt des Blutes durch Aderlässe und Traubenzuckerinfusionen zu verringern. Eine ohne grosse Hoffnung auf Erfolg vorgenommene Dekapsulation der Nieren konnte den tödlichen Ausgang nicht aufhalten. Ein Vorschlag Pohl's, im Beginn der Erkrankung den Körper mit Alkali zu überschwemmen, ist sehr beachtenswert. Die Resorption des Giftes von der Haut aus haben wir durch entsprechende Bäder zu verhindern gesucht.

---

## Literaturverzeichnis.

1) Urban, Colden, Hanser, Forschbach, Ueber Chromatvergiftungen. Berl. klin. Wochenschr. 1919. Nr. 16. — 2) W. Lührig, Chromvergiftungen. Interessante Fälle aus der toxikologischen Praxis. Pharm. Zentralbl. Halle 1919. — 3) K. B. Lehmann, Die Bedeutung der Chromate für die Gesundheit der Arbeiter. Schriften a. d. Gesamtgeb. d. Gewerbehyg. N. F. H. 2. — 4) Pander, Beiträge zur Chromwirkung. Inaug.-Diss. Dorpat 1887. — 5) F. Volhard und Fahr, Die Bright'sche Nierenkrankheit. 1914. Springer. F. Volhard, Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen. 1918. Springer. — 6) F. Munk, Pathologie und Klinik der Nephritiden, Nephrosen und Schrumpfnieren. 1918. Urban & Schwarzenberg. — 7) W. Pfeiffer, Ueber akute Sublimat- und Oxalsäurevergiftung. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 90. — 8) Kabierske, Inaug.-Diss. Breslau 1880. — 9) Thorel, Pathologisch-anatomische Beobachtungen über Heilungsvorgänge bei Nephritis. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1903. Bd. 77. — 10) Heinecke und Mayerstein, Experimentelle Untersuchungen über den Hydrops bei Nierenkrankheiten. Ebenda. Bd. 90. — 11) Siebeck, Die Wasserausscheidung durch die Nieren usw. Ebenda. Bd. 128. — 12) P. F. Richter, Die Nierenwassersucht. Deutsche med. Wochenschr. 1910. S. 1737. — 13) Schlayer und Takayasu, Untersuchungen über die Funktion kranker Nieren. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 98. Schlayer und Hedinger, Experimentelle Studien über toxische Nephritis. Ebenda. Bd. 90. Schlayer u. Takayasu, Experimentelle Untersuchungen über die Funktion kranker Nieren. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 49. — 14) J. Pohl, Ueber subakute Nephritis. Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 67. — 15) S. Weber, Ebenda. 1906. — 16) G. Baehr, Ueber die Polyurie bei subakuter Nephritis. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 109. — 17) W. Gross, Histologische Veränderungen und Funktionsstörungen der Nieren. Ziegler's Beitr. Bd. 51. H. 3. — 18) zit. bei Munk (6). — 19) F. v. Müller, Verhandl. d. deutschen pathol. Ges. 1905. Derselbe, Bezeichnung und Begriffsbestimmung auf dem Gebiete der Nierenkrankheiten. Veröff. a. d. Geb. d. Militärsanitätsw. Berlin 1917. — 20) Strauss, Die Nephritiden. 2. Aufl. 1916. Urban & Schwarzenberg. — 21) zit. bei Strauss (20). — 22) L. Dünner, Ueber das Wesen der experimentellen Ausschwemmungsnephritis (Pohl) nach Uranvergiftung. Zeitschr. f. klin. Med. 1914. Bd. 81. — 23) E. Frank, Ueber experimentelle und klinische Glykosurie renalen Ursprungs. Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmak. Bd. 72. — 24) E. Becher, Folgen der Retention von abiuretem Stickstoff für den Organismus. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 10. Derselbe,

Ueber den RN-Gehalt der Organe und Gewebe bei normalem und nephrektomiertem Hunde. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 128. Derselbe, Ueber den Eiweisszerfall bei nephrektomiertem Hunde. Ebenda. Bd. 128. — 25) v. Monakow, Beitrag zur Kenntnis der Nephropathien. Ebenda. Bd. 115. — 26) H. Pfeiffer und Jarisch, Zur Kenntnis der Eiweisszerfallstoxikosen. Zeitschr. f. Immunitätsforsch. u. exper. Ther. 1902. H. 1. H. Pfeiffer, Experimentelle Beiträge zur Aetiologie des primären Verbrühungstodes. Virchow's Arch. 1905. Bd. 180. H. 3. Derselbe, Weitere experimentelle Beiträge zur Aetiologie des primären Verbrühungstodes. Wiener med. Wochenschr. 1907. Nr. 8 u. 9. Derselbe, Ueber das Auftreten peptolytischer Fermente im Serum verbrühter Kaninchen. Münch. med. Wochenschr. 1914. Nr. 20. Derselbe und Albrecht, Zur Kenntnis der Harntoxizität des Menschen bei verschiedenen Krankheitszuständen. Zentralbl. f. d. ges. innere Med. u. ihre Grenzgeb. Bd. 2. H. 3. S. 120. — 27) Zondek, Die Beeinflussung des Blutdrucks durch Pankreasextrakte. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 115. — 28) Zdarek, Vierteljahrsschrift f. gerichtl. Med. 37. Suppl.-Bd. S. 47—54, zit. bei Maly, Jahresber. 1907. — 29) Türk, Vorlesungen über klinische Hämatologie. 1912. Bd. 2. H. 1. — 30) Lucibelli, Leukozytose bei Buttersäure. Ref. in Folia haematol. 1914. — 31) Müller, Zur Behandlung sekundärer Anämien. Deutsche med. Wochenschr. 1919. Nr. 12. — 32) F. Gaisböck, Beitrag zur Hämatologie der Kalium chloricum-Vergiftung. Med. Klinik. 1912. — 33) Schumm und Hegler, Klinische Beobachtungen über Methämoglobinämie und Hämatinämie. Münch. med. Wochenschr. 1912. Schumm, Hämatinämie bei toxischem Blutkörperchenzerfall. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1912. — 34) Schlecht, zit. bei Sahli, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden. Bd. 2. H. 1. S. 404. — 35) Kunkel, Handbuch der Toxikologie. 1899. S. 184ff. — Weitere Literatur über Chromvergiftungen bei Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen. 1906. 2. Aufl. Bd. 2 und Biberfeld, Ergebnisse der Physiologie. 1912. S. 63.

---

XXVIII.

Aus der medizinischen Poliklinik in Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Kurt Ziegler.)

# Ueber Veränderungen der weissen Blutzellen nach Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne.

Von

**Max Baumann.**

Beim Studium der Veränderungen, die natürliches oder künstliches Höhensonnenlicht auf den tierischen Organismus hervorbringt, bildet das Blut einen Gegenstand besonderen Interesses. Lange Zeit wurden fast ausschliesslich die roten Blutkörperchen und der Hämoglobingehalt untersucht, während die weissen Blutkörperchen auch in der Literatur der letzten Jahre nur wenig Beachtung fanden. Und doch scheint nicht nur die Wirkung der Höhensonne auf Erythrozyten und Hämoglobin eine wichtige Rolle zu spielen, sondern auch den Veränderungen der weissen Blutzellen kommt zweifellos eine besondere Bedeutung zu.

Die Wirkung der natürlichen Höhensonne ist wohl in erster Linie auf ihren Reichtum an kurzwelligen Strahlen zurückzuführen, doch sind dabei noch alle möglichen klimatischen Faktoren in Rechnung zu ziehen.

Eine nahezu reine Wirkung ultravioletter Strahlen haben wir in den seit Finsen allgemein bekannten verschiedenen künstlichen Lichtquellen, von denen heute die sogenannte künstliche Höhensonne mit Quecksilberdampfquarzlicht nach Bach praktisch die meiste Verwendung findet.

Die ersten Arbeiten über die Wirkung der natürlichen Höhensonne aufs Blut stellten eine bedeutende Vermehrung der roten Blutzellen und des Hämoglobins als Folge von Höhensonne bzw. Höhenklima fest. Spätere Nachuntersuchungen am Tier durch Abderhalden und mit verbesserter Untersuchungstechnik am Menschen durch Bürker haben aber ergeben, dass der Einfluss ein wesentlich geringerer ist. Nur bei einigen Tieren, z. B. bei Ratte und Kaninchen, wurden stärkere Veränderungen festgestellt, während sich Mensch und Hund ziemlich refraktär verhielten.

Cohnheim erklärt diese Verschiedenheit mit den verschiedenen Verhältnissen der Wärmeregulation bei den einzelnen Tierarten, infolge deren die Wasserabgabe des Körpers in verschiedener Weise erfolgt. Dadurch ändert sich die Konzentration des Blutes in verschiedenem Ausmasse. So kommt Cohnheim schliesslich zu dem Schluss, es könne sich bei der gefundenen Zellvermehrung gar nicht um einen aktiven Prozess der Regeneration oder Neubildung von Blutelementen handeln; vielmehr sei diese Erscheinung lediglich eine Folge von Eindickung des Blutes, die



ihrerseits hauptsächlich durch klimatische Einflüsse und nicht durch die physiologisch wirksamen Strahlen bedingt wäre. Hierfür spräche auch der Umstand, dass beim Menschen nie kernhaltige rote Blutkörperchen zu finden waren, eine Erscheinung, die man als Beweis für gesteigerte Neubildung hätte heranziehen können. Immerhin aber bleibt eine von Zuntz mitgeteilte Erscheinung bemerkenswert, nämlich, dass er im Knochenmark bei jungen, stark wachsenden Hunden in der Höhe Bilder gesehen habe, die entschieden für eine vermehrte Blutkörperchenbildung sprachen.

Ueber die Beeinflussung der Leukozyten hat Stäubli Untersuchungen am kranken Menschen angestellt. Er beobachtete dabei eine Tendenz zur Erniedrigung der Leukozytenwerte, und zwar zu absoluter Verminderung der Neutrophilen, und gleichzeitig eine relative Vermehrung der Mononukleären. Auch Bardenheuer, der teilweise am tuberkulösen Menschen untersuchte, findet eine mit fortschreitender Besonnung wachsende Abnahme der polynukleären Leukozyten unter gleichzeitiger Zunahme der Lymphozyten. Untersuchungen am gesunden Menschen von Baer und Engelsmann ergaben auch hier als charakteristisch für das Hochgebirgsklima eine Zunahme der Lymphozyten, sowohl prozentual wie absolut, gleichzeitig eine prozentuale wie absolute Verminderung der Neutrophilen. Zu etwas abweichenden Ergebnissen kommt Bardenheuer, der eine anfängliche Neutrophilie feststellte bei gleichzeitiger Verminderung der Lymphozyten. Erst nach Wochen ändert sich das Blutbild im umgekehrten Sinne. Diese drei Untersucher sind sich demnach darüber einig, dass die natürliche Höhensonne das Blut beim Menschen so verändert, dass die Lymphozyten auf Kosten der neutrophilen Leukozyten zunehmen.

Wenden wir uns nunmehr zur Wirkung des künstlich erzeugten kurzwelligen Lichts, das bei den meisten Untersuchern in Form der sogenannten „künstlichen Höhensonne“ angewandt wird.

Was nun hier wiederum zunächst die Veränderungen bei den Erythrozyten und deren Hämoglobingehalt betrifft, so findet Bering bei ziemlich umfassenden Versuchen an weissen Mäusen eine ausgesprochene Vermehrung der Roten, sofern die Bestrahlung mindestens zwei Stunden dauert. Der Hämoglobingehalt, der längere Zeit, mindestens drei Stunden, konstant bleibt, beginnt dann ebenfalls zu steigen. Zu beachten ist, dass Bering die Tiere nicht rasierte, sondern durch die Haare bestrahlte.

Berner untersuchte sechs Kinder im Alter von 2—13 Jahren. Zwei davon waren zu Kontrolluntersuchungen bestimmt, da sie als chirurgisch krank ein normales Blutbild hatten. Die anderen vier hatten Knochentuberkulose. Berner gibt bei seinem Bericht genauere Angaben über die Dosierung der Strahlen, die sich aus Zeitdauer und Lampenabstand ergibt und so lange gesteigert wird, bis eine Reaktion der Haut auftritt. Er kommt hierbei als Höchstdosis zu einer Dauer von 15 Minuten und einem Lampenabstand von 50 cm. — Obwohl Bering keinen Lampenabstand angibt, handelt es sich bei ihm wohl um wesentlich stärkere Lichtmengen. — Berner findet nun bei diesen therapeutischen Bestrahlungsdosen weder bei Gesunden noch bei Kranken eine Veränderung der Erythrozytenzahl und des Hämoglobingehalts.



Auch Koenigsfeld findet bei Bestrahlungen von Menschen keinerlei Veränderungen in Zahl und Hämoglobingehalt der roten Blutkörperchen, eine Angabe, die auch durch neuere Untersuchungen von Waltschaff bestätigt wird.

Erwähnt sei hier noch eine Arbeit über Resistenzveränderung der Erythrozyten von v. Rohden aus der Freiburger medizinischen Poliklinik. Er findet bei der Bestrahlung am Menschen eine Erhöhung der Resistenzbreite gegen hypotonische Kochsalzlösungen. Auffallenderweise ist jedoch eine Veränderung bei starker Bestrahlung rasierter Meerschweinchen, die gleichzeitig mit meinen Untersuchungen auf das weisse Blutbild gemacht wurden, nicht nachzuweisen.

Die eigenen Untersuchungen erstrecken sich im wesentlichen auf die Veränderungen an den weissen Blutzellen nach Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. Sehen wir uns in der Literatur um, so finden wir Angaben, die keineswegs übereinstimmen. Berner, dessen Untersuchungen sich allerdings nur auf sechs Fälle erstrecken, findet bei Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne regelmässig ein Zurückgehen der Neutrophilen und ein Ansteigen der Lymphozyten in gleicher Weise bei Gesunden und Tuberkulösen. Nach Aufhören des Reizes der Bestrahlung zeigt das Blut die Neigung, alsbald wieder die normalen Ausgangsverhältnisse herzustellen, was allerdings langsamer vor sich geht, als die Veränderung entstanden war.

Waltschaff, der seine Untersuchungen am Menschen und an rasierten Kaninchen anstellte, fand bei Bestrahlungen von 15—30 Minuten Dauer eine konstante Vermehrung der Weissen, und zwar besonders der Neutrophilen.

In einer Arbeit Wernscheid's über denselben Gegenstand finden sich Ergebnisse, die mit denen Berner's übereinstimmen. Bestrahlung tuberkulöser Menschen führt zu einer stets auftretenden gleichmässigen Abnahme der Neutrophilen. Im gleichen Sinne, wenn auch weniger deutlich ausgesprochen, reagieren Eosinophile, grosse Mononukleäre und Mastzellen. Dabei zeigen die Lymphozyten das Bestreben, sich auf ihrer Höhe zu halten, d. h. es kommt zu einer relativen Lymphozytose.

Koenigsfeld fand nach zahlreichen Untersuchungen an bestrahlten Menschen, dass im unmittelbaren Anschluss an die Bestrahlung eine Vermehrung der Leukozyten auftritt, der nach einigen Tagen eine Verminderung auf einen geringeren als den Anfangswert folgt. Prozentual zeigt sich eine anfängliche Vermehrung der Polynukleären, die nach einigen Bestrahlungen von einem meist sturzförmigen Absinken der Polymorphkernigen gefolgt wird, während die Lymphozyten zunehmen. Die grossen Mononukleären reagieren im allgemeinen gleichsinnig mit den Polymorphkernigen und zugleich kommt es zur Eosinophilie, die oft auch dann noch weiter besteht, wenn sich das Blutbild wieder normal eingestellt hat. Koenigsfeld erklärt die widersprechenden Befunde früherer Untersucher damit, dass sie zu verschiedenem Zeitpunkt im Ablauf der Reaktion ihre Untersuchungen anstellten.

Meine Versuche erstrecken sich auf 20 fortlaufende Untersuchungsreihen am Menschen und Meerschweinchen.



Die Technik der Untersuchung wurde nach bewährten Methoden ausgeführt: Zählung der Weissen in der Thoma'schen Kammer, die bei zahlreichen Kontrollprüfungen zwar zwischen 4 und 7 pCt. gelegene Differenzen ergab, aber trotzdem vergleichbare Werte lieferte. Zur qualitativen Auszählung der Weissen wurden die Ausstriche mit Giemsa und May-Grünwald und kombiniert nach Pappenheim gefärbt. Ausgezählt wurden jeweils 300—500 Zellen.

Die Bestrahlungen wurden mit der Bach'schen Lampe ausgeführt. Bei Menschen wurden Ganzbestrahlungen mit zwei Lampen bei einem Abstand von 60 cm vorgenommen. Die Meerschweinchen wurden anfänglich unrasiert, später mit rasierten Rückenhaaren in einer Entfernung von 50 cm unter eine Lampe gesetzt. Sie waren dabei lose auf ein Brett mit den Füssen festgebunden.

Die sechs Versuchsreihen am Menschen mit je 8—10 Blutuntersuchungen zeigten folgende Veränderungen im weissen Blutbilde: Beim ersten Versuch nach einer Bestrahlung von 2 mal 3 Minuten erhob sich die Leukozytenzahl von 7800 auf 8600 mit 73,3 pCt. Neutrophilen von 68,0 pCt. vor der Bestrahlung. Es stellte sich aber schon nach einer weiteren halben Stunde das Blutbild wieder auf die Norm ein.

Nach 2 mal 6 Minuten Bestrahlung am nächsten Tage sank die Gesamtzahl der Leukozyten von 8600 auf 6700 und zeigte innerhalb 8 Stunden bei 6 Kontrollen Schwankungen zwischen 5900 und 7200. Die relativen Zahlenverhältnisse boten nichts Besonderes. In den folgenden Versuchen trat nach 2 mal 4, 2 mal 9, 2 mal 22,5 Minuten je an aufeinanderfolgenden Tagen im allgemeinen zunächst eine leichte Verminderung der Leukozytenzahlen ein, der nach 2—3 Stunden wieder eine Erhöhung bis zum Ausgangswert oder darüber hinaus folgte (siehe Tabelle I—IV). Die Untersuchungen in den folgenden Stunden sind wieder durch schwankendes Verhalten der Gesamtleukozytenzahl charakterisiert. Die Neutrophilen zeigten meist vorübergehend eine leichte relative Zunahme, die Lymphozyten gleichzeitig eine Abnahme. Es war im allgemeinen ein umgekehrtes Verhalten beider Zellarten festzustellen. Im ganzen trat aber die Tendenz einer zunehmenden relativen und absoluten Lymphozytose hervor, so dass die Ausgangswerte der Lymphozyten vor den einzelnen Bestrahlungen täglich anstiegen von 26,5 auf 30 bis 43,25 pCt. Die grossen Mononukleären und die Eosinophilen zeigten sehr wechselndes Verhalten. Im ganzen zeigte sich auch bei ihnen die Tendenz zu leichter, vorübergehend beträchtlicher Erhöhung (Höchstzahl der grossen Mononukleären 13,5, der Eosinophilen 5,3 pCt.). Die Mastzellen gingen nicht über 1 pCt. und zeigten eher Neigung zur Abnahme. Im ganzen lässt sich darnach sagen, dass infolge der Bestrahlung mit relativ geringen Dosen beim Menschen ein auffallendes Schwanken der Leukozytengesamtzahlen, nach vorübergehenden Reizerscheinungen ein Zurücktreten der Polynukleären und eine mässige Tendenz zur Vermehrung der Lymphozyten auftritt. Auch die grossen Mononukleären und Eosinophilen zeigen bei sehr wechselndem Verhalten die Neigung zu leichter Vermehrung.

Beim Meerschweinchen wurden die ersten Versuche an unrasierten Tieren mit ventrodorsaler und dorsoventraler Bestrahlung ausgeführt. Bei diesen Untersuchungen konnte eine gesetzmässige Veränderung nicht festgestellt werden. Die weiteren Tiere wurden daher vor der Bestrahlung

rasiert und nur noch dorsoventral bestrahlt, wobei stärkere Dosen angewandt wurden.

Bei dem normalen Blutbild des Meerschweinchens ist zu beachten, dass sich schon normalerweise bei verschiedenen Individuen Schwankungen in Gesamtzahl und prozentualer Verteilung der einzelnen Zellarten, besonders der Eosinophilen zeigen. Diese Fehlerquelle kommt für uns nicht so sehr in Frage, da die vergleichenden Untersuchungen immer am gleichen Tier angestellt wurden. Die untersuchten Tiere bekamen am Versuchstage kein Fressen, obwohl die Gefahr, aus einer eventuellen Verdauungsleukozytose falsche Schlüsse zu ziehen, nicht gross ist. Polychromatophilie kommt auch beim gesunden Tier häufig (ein polychromatophiler Erythrozyt auf 80 Normale), basophile Tüpfelung selten und Normoblasten sehr selten vor (vgl. Klieneberger und Carl). Als Durchschnittszahlen für die weissen Blutzellen fand ich bei unbestrahlten Tieren nachstehende Mittelzahlen, die nicht ganz mit denen Klieneberger's übereinstimmen:

| | | Mittelzahlen nach Klieneberger u. Carl |
|---|---|---|
| Polymorphkernige | 25,8 pCt. | 38,5 pCt. |
| Lymphozyten | 62,5 „ | 48,5 „ |
| Grosse Mononukleäre u. Uebergangsformen | 5,1 „ | 1,1 „ |
| Eosinophile | 6,7 „ | 13,0 „ |
| Mastzellen | 0,3 „ | 0,85 „ |

Die absolute Zahl der Weissen im Kubikmillimeter ist höher als beim Menschen, aber ebenfalls starken Schwankungen bei den verschiedenen Tieren unterworfen. Am konstantesten ist nach Klieneberger noch die prozentuale Zusammensetzung der Weissen.

Die sogenannten Kurloffkörperchen, innerhalb der ungranulierten Mononukleären sich findende wahrscheinliche Blutschmarotzer, sind bei manchen Tieren in sehr grosser Zahl und in allen möglichen Entwicklungsstufen vorhanden. Eine besondere Bedeutung für die folgenden Untersuchungen kommen ihnen nicht zu. Indessen scheinen gerade diese Parasiten in Beziehung zu der häufig ziemlich beträchtlichen Eosinophilie zu stehen.

Uebersieht man das allen folgenden Beobachtungen Gemeinsame, so ergibt sich bei allen rasierten Tieren schon bei schwachen Bestrahlungsdosen eine Veränderung der Gesamtzahl der Leukozyten in der Art, dass nach einem Sinken während der Bestrahlung ein kontinuierlicher Anstieg mässigen Grades erfolgt, der 5—6 Stunden nach der Bestrahlung am stärksten ist und nach 24 Stunden wieder zur Norm zurückkehrt. Von besonderem Interesse aber ist die Verschiebung, die das weisse Blutbild in seiner prozentualen Zusammensetzung erfährt. Hier zeigt sich gleich nach der Bestrahlung ein kontinuierliches Zunehmen der Polymorphkernigen auf Kosten der Lymphozyten. Den Höhepunkt erreicht die Reaktion nach 5—6 Stunden. Nach 24 Stunden hat sich in den Fällen mit schwacher nicht tödlicher Bestrahlung das alte Verhältnis wieder hergestellt.

Besonders bemerkenswert ist weiterhin, dass die Tiere bei starken Bestrahlungen (30—90 Minuten) zu Grunde gingen, und zwar gingen helle Tiere früher ein als pigmentierte. Die Latenzdauer dieser Strahlenwirkung, eine eigenartige und bis heute noch nicht erklärte Strahlenwirkung überhaupt, war verschieden, und betrug im allgemeinen 8 Stunden.



Ein Tier ging sogar unter der Lampe zu Grunde nach einer Bestrahlungsdauer von 45 Minuten und bei vermindertem Lampenabstand auf 30 cm. Im einzelnen ergeben die Versuche das folgende Bild:

Bei den eben erwähnten während der Bestrahlung eingegangenen Tieren ergaben sich folgende Veränderungen:

Makroskopisch: Keine Veränderungen an den inneren Organen. Mikroskopisch: Milzschnitt: Follikel gut erhalten, von normaler Grösse. Pulpa hyperämisch, ziemlich zellreich. Auffallend reichlich Erythrophagen. Nirgends Nekrosen. In den Follikeln, auch in der Pulpa vereinzelte Kernteilungsfiguren. Knochenmarkschnitt: Normale Zusammensetzung; reichlich Knochenmarksriesenzellen und Kernteilungsfiguren. Keine deutliche Nekrosen.

Eine deutlich erkennbare Todesursache wurde also nicht gefunden. Auffallend war nur die starke aktive Hämolyse der Milz.

Gleich nach dem Tod wurde je 1 ccm Herzblut einem gesunden Meerschweinchen intraperitoneal und subkutan injiziert. Ein anderes erhielt je 1 ccm Milzaufschwemmung subkutan und intraperitonal injiziert. In beiden Fällen trat eine deutliche leukozytotische Zellenverschiebung im Blute der injizierten Tiere auf, unter Reduktion der Lymphozyten. Ein Kontrollversuch mit normalem Blut und Milzbrei ergab indessen ähnliche Veränderungen, wenigstens bei der Blutinjektion, so dass hieraus keine besonderen Schlüsse gezogen werden können. Bei Injektion von Milzbrei waren aber die Unterschiede zu Gunsten des bestrahlten Tieres recht erheblich. Die Polynukleären stiegen bei Verwendung des Milzbreis vom bestrahlten Tier von 7,0 auf 58,0 nach 5 Stunden, beim Kontrolltier von 10,3 auf 30,0 pCt. Die Lymphozyten fielen im ersten Fall von 72,0 auf 23,3 pCt., im zweiten von 57,7 auf 48,7 pCt. Eine gewisse erhöhte Toxizität des Milzbreis vom bestrahlten Tier schien danach zu bestehen (siehe Tabelle V).

Die nächsten Versuche (Tabelle VIII und IX), bei denen ein und dasselbe Tier an zwei aufeinander folgenden Tagen je 2 mal 5 und 2 mal 15 Minuten lang bestrahlt wurde, ergaben ebenfalls wieder kontinuierliche Zunahme der Polymorphkernigen und relative und absolute Abnahme der Lymphozyten. Beim Versuch 9 trat 8 Stunden nach der Bestrahlung der Tod ein. Makroskopisch zeigte sich nur Hyperämie der Organe; mikroskopisch im Ausstrich des Knochenmarks keine sicheren pathologischen Veränderungen. Dagegen zeigte die Milz im Ausstrich neben Lymphozyten viel grosse Mononukleäre und Uebergangsformen; daneben Myeloblasten und Normoblasten, eine Zellform, die auch vereinzelt hier zum erstenmal im Blutausstrich auftrat.

Die Schnittuntersuchung ergab: In der Leber Hyperämie; im periportalen Gewebe geringe Ansammlung von Lymphozyten. Vereinzelt Polynukleäre. Lebergewebe sonst im ganzen frei von Veränderungen.

Milz im ganzen stark hyperämisch. Pulpa blut- und zellreich. Follikel relativ klein, meist ohne Nekrosen, ohne deutliche Keimzentren. Teilweise aber deutlich beginnender herdförmiger Kernzerfall. In der Pulpa überwiegend Lymphozyten, vereinzelt grosskernige myeloide Zellen. Hier und dort Knochenmarksriesenzellen und Normoblasten. In den



Pulpagefässen reichlich polymorphkernige Leukozyten neben Lymphozyten. Mässig zahlreich Makro- bezw. Erythrophagen.

Beim nächsten Tier (Tabelle XI) trat ebenfalls 8 Stunden nach der Bestrahlung der Tod ein. Hier war besonders auffallend das Auftreten zahlreicher Normoblasten im Blute und starke Polychromatophilie, die etwa die Hälfte aller Roten zeigten. Bei den weissen Zellen trat eine bis zum Tod steigende neutrophile Zellvermehrung und Reduktion der Lymphozyten auf, sowie eine Zunahme der grossen Mononukleären.

Makroskopisch zeigte sich Hyperämie der Organe und deutliche Schwellung der Milz. Knochenmark und Milzausstriche sowie den Blutbefund siehe Tabelle XI.

Die mikroskopische Untersuchung der Schnitte ergab: Knochenmark vom Femur auffallend wechselnder Zellgehalt. Einzelne Stellen nahezu normal zellhaltig, andere stark rarefiziert, fleckförmig verödet, nur aus Stützgewebe bestehend. Ueberall verstreut Herde mit zerfallenen Zellen und Kerntrümmern. Auffallend ist das fast völlige Fehlen von Riesenzellen auch in den anscheinend normalen Teilen. Vereinzelte schwärzliche, an Corpora amylacea erinnernde Gebilde. Das Knochenmark zeigt also im ganzen das Bild einer zunehmenden Zellverödung durch Kern- und Zellverfall.

Milz: Wechselnd blutreich, zum Teil hochgradig hyperämisch. Follikel nur zum Teil noch erhalten, wechselnd zellhaltig, zum Teil verödet. Ebenso die Pulpa. Die verödeten Partien des retikulären Gewebes homogenisiert, anscheinend ödematös, wodurch die Bluträume sekundär verödet erscheinen. Pulpa zeigt sonst ausserordentlich wechselnden Zell- und Blutgehalt, kleine und grosse Gewebspartien verödet und kernlos, nekrotisiert. Bei starker Vergrösserung zeigt sich in den Follikeln, besonders der Pulpa fleckförmig zunehmender nekrotischer Kern- und Zellverfall bis zur vollständigen Gewebsverödung. In noch zellhaltigen Partien Lymphozyten, Polynukleäre, Leukozyten und auffallend zahlreiche ungranulierte Myelozyten. Vereinzelte Corpora amylacea ähnliche Gebilde wie im Knochenmark. In der Milz zeigt sich also ebenfalls ein hochgradiger zunehmender nekrotischer Zellschwund, sowohl in Pulpa, wie in Follikeln, der schliesslich zu weitgehender Gewebsverödung führt. In den noch weniger geschädigten Partien tritt eine deutliche myeloide Umwandlung der Pulpa hinzu. Leber: Keine deutlichen Nekrosen. Infiltration im periportalen Gewebe kaum nennenswert.

Lunge: Ausgesprochene Hyperämie. An einzelnen Gefässästen Lymphozytenwall mit einigen polynukleären Leukozyten.

Im nächsten Versuche wurde ein schwarzes Tier ebenso wie das vorangehende an fünf aufeinander folgenden Tagen einer allmählich steigenden Bestrahlungsdauer ausgesetzt. Am 6. Tag erhielt es 90 Minuten lang die Höhensonne. Es zeigte im Blute auch jetzt die typische Reaktion mit starker Polychromatophilie und vereinzelten getüpfelten Roten; das Tier zeigte sich etwas schläfrig und schlaff, erholte sich jedoch wieder (siehe Tabelle XII). Beim Parallelversuch mit einem hellen Tiere traten typische Verschiebungen bei den Weissen und Normoblasten bei den Roten auf. Hier erfolgte 8 Stunden nach der Bestrahlung der Exitus



(siehe Tabelle XIII). Auffallend war bei diesem Tier ein sehr grosser Milztumor. Die Milz war auf das 4—5 fache vergrössert. Auch die Leber war gross und von zahlreichen hirsekorngrossen Knötchen durchsetzt. Vielleicht handelte es sich hier um eine begleitende sekundäre Infektion, wenn auch im Ausstrich von Milz und Leber Bakterien nicht nachgewiesen werden konnten. Mikroskopische Untersuchung konnte leider nicht angestellt werden.

Die nächsten Versuche (Tabelle XIII, XIV und XV) ergaben denselben Blutbefund wie in den vorhergehenden Fällen. Bei dem letzten Versuch zeigte sich das Tier sehr schläfrig und schlapp, reagierte nicht mehr auf schreckhafte Reize, die Muskeln waren fast ohne Spannung. Parallel mit dem Abklingen der Reaktion im Blut (5 Stunden nach der Bestrahlung) wird das Tier wieder lebhafter und hat sich gegen Abend anscheinend ganz erholt. Die nächsten Versuche sind Kontrollversuche, bei denen die Tiere unter die gleichen Bedingungen wie die eigentlichen Versuchstiere gebracht wurden, die Tiere aber nicht bestrahlt wurden. Es zeigten sich dabei zwar auch geringe Schwankungen im weissen Blutbild, doch sind sie nicht kontinuierlich und gesetzmässig. Jedenfalls sprechen sie nicht dafür, dass bei den bestrahlten Tieren die Vorbebehandlung zur Bestrahlung von Einfluss gewesen sein kann (siehe Tabelle XVI).

## Zusammenfassung.

Die Versuche mit verschiedener Bestrahlungsdauer haben zunächst beim Menschen ergeben, dass die weissen Blutzellen in folgendem Sinne reagieren: Es tritt inkonstant und rasch vorübergehend eine leichte leukozytotische Zellverschiebung zu Gunsten der Polynukleären mit Verminderung der Lymphozyten auf. Sie ist gefolgt von einer relativen und absoluten Zunahme der Lymphozyten. In kurzen Intervallen wiederholte Bestrahlungen lassen diese Lymphozytose deutlicher hervortreten. Auch Eosinophile und grosse Mononukleäre weisen die Neigung zur Vermehrung auf. Im Einzelnen zeigt sich bei öfterem Untersuchen innerhalb von 24 Stunden ein auffallendes Schwanken der relativen und absoluten Lenkozytenzahlen als Ausdruck einer gewissen Störung des Zellgleichgewichts. Eindeutiger sind die Verhältnisse beim bestrahlten Meerschweinchen. Um deutliche Wirkungen zu erhalten, ist es aber nötig, die den Strahlen ausgesetzten Hautpartien vorher von dem Haarkleid zu befreien. Bei unrasierten Tieren verhindert der Haarpelz das Eindringen der Strahlen bis auf die Oberfläche der Hautschicht. Bei den rasierten treten aber deutliche Veränderungen hervor. Die Gesamtleukozytenzahlen nehmen zum Teil gleich nach der Bestrahlung etwas ab, um dann während der nächsten Stunden sukzessive zuzunehmen, oder aber es tritt gleich nach der Bestrahlung eine während 6—10 Stunden anhaltende und zunehmende Vermehrung auf. Nach 24 Stunden scheint die Reaktion wieder abgeklungen. Die Höchstzahl der Vermehrung betrug 16 400 bei 8800 Leukozyten vor der Bestrahlung. Sonst bleiben die Zahlen etwas unter diesem Höchstwert. Ohne ausgesprochene Beziehung zu den Gesamtzahlen tritt in allen Fällen innerhalb von 6 bis



8 Stunden eine leukozytotische Zellverschiebung mit Zunahme der relativen Werte der Polymorphkernigen mit der Höchstzahl von 75,75 pCt. bei gleichzeitiger Verminderung der Lymphozyten ein. Die grossen Mononukleären und Eosinophilen zeigen dasselbe schwankende Verhalten wie beim Menschen. Erstere zeigen bisweilen sehr erhebliche Vermehrung bis über 20 pCt. der weissen Blutzellen.

Die Reaktion ist damit als eine leukozytische Reizwirkung charakterisiert. Gleichzeitig können auch kernhaltige Rote auftreten. Es scheint sich demnach um eine irgendwie vermittelte toxische Wirkung zu handeln. Dafür spricht auch das Verhalten der Tiere: Während 4 bis 5 Stunden nach der Bestrahlung sitzen die Tiere teilnahmslos mit erschlaffter Muskulatur da. Es zeigt sich ein auffallender Speichelfluss, fehlende Fresslust. Im Verlauf der nächsten Stunden erholen sie sich meist wieder. Besonders bemerkenwert ist nun aber, dass 4 von 10 Tieren, eines während der Bestrahlung selbst, die anderen nach 6 bis 8 Stunden unter den Zeichen von Entkräftung mit agonalen Streckkrämpfen zu Grunde gingen. Ein Tier starb 6 Wochen nach der Bestrahlung. Ob hier noch ein Zusammenhang mit der Bestrahlung bestand, ist allerdings fraglich.

Die anatomischen Veränderungen der verwendeten Tiere wiesen auf schwere Schädigung hin, welche offenbar durch das Blut vermittelt werden und im wesentlichen Milz und Knochenmark betreffen. Bei allen Tieren war auffallend eine starke Hyperämie der Organe, besonders der Milz. Nach einstündiger Bestrahlung mit unmittelbar daran anschliessendem Tod war nichts weiter nachzuweisen als eine gesteigerte Hämolyse in der Milz mit dem Auftreten zahlreicher Erythrophagen. Bei 6—8 Stunden nach der Bestrahlung eingetretenem Tod zeigen sich, besonders deutlich bei Tieren, die schon eine bisher nicht tödliche Serienbestrahlung hinter sich hatten, in der Milz, besonders in den Follikeln beginnender Zell- und Kernzerfall. In der Pulpa wurden vereinzelte Myeloide und Knochenmarksriesenzellen gefunden. In einem weiteren noch längere Zeit hindurch bestrahlten Fall war es ebenfalls 8 Stunden nach der letzten und stärksten Bestrahlung zum Tod gekommen. Hier fanden sich in der erheblich vergrösserten Milz und dem Knochenmark ausgedehnte Nekrosen mit stellenweise weit vorgeschrittener, teils totaler Verödung des Gewebes an Zellen. Bakteriologische Untersuchung ergab keine Anhaltspunkte für sekundäre Infektion. Auch liessen Leber, Lunge und andere Organe keinerlei entzündliche Veränderungen nachweisen. Durch die Bestrahlungen waren also im Knochenmark und Milz schwerste degenerative Veränderungen zustande gekommen, die den Tod der Tiere bedingen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommt Margarete Levy, die die anatomischen Veränderungen nach Höhensonnenbestrahlung bei Mäusen zum Gegenstand eingehender Untersuchungen machte, Befunde, die auch Gassul bestätigen konnte.

Die aktive Hämolyse im Anfangsstadium, starke Polychromatophilie, Tüpfelung der Roten, Auftreten von Normoblasten sprechen vielleicht dafür, dass gewisse Veränderungen der Roten hierbei eine wesentliche Rolle spielen, Veränderungen, die zu reaktiver Mehrtätigkeit



des Knochenmarks und zu einer gewissen Schädigung der Erythrozyten, welche sie der Phagozytose durch die Milzzellen leichter zugänglich machte, geführt hatten. Vielleicht sind auch ännliche Veränderungen an den weissen Blutzellen im Spiel. Ein Vergleich der Versuche beim Menschen und rasierten Meerschweinchen lässt erkennen, dass wahrscheinlich in beiden Fällen ähnliche Wirkungen ausgelöst werden. Sie bleiben aber beim Menschen in quantitativ geringem Ausmass, so dass sie leicht und rasch reparabel erscheinen. Es kommt hier nur zu einer leichten leukozytotischen Zellverschiebung, die wie stets von einer lymphatischen Reaktion gefolgt ist. Beim Meerschweinchen aber ist die Intensität der Schädigung eine weit bedeutendere und kann zu schweren toxischen Einwirkungen auf die blutbildenden Organe führen, welche das tödliche Ende bedingen. Auf jeden Fall scheint der Schluss gerechtfertigt, dass das Wesen der Strahlenwirkung in einer bestimmten Alteration der Blutzellen besteht, die in leichten Fällen rasch ausgleichbar ist und zu reparatorischer Mehrleistung der blutbereitenden Organe Veranlassung gibt. In dieser Steigerung aktiver Lebensvorgänge ist wohl auch der Effekt der Bestrahlung zu erblicken.

Wie ist nun diese Strahlenwirkung zu erklären? In den ersten Zeiten der Strahlentherapie hat man (besonders Finsen) nur mit der direkten vor allem bakteriziden und hyperämisierenden Wirkung der kurzwelligen Strahlung gerechnet. In jetziger Zeit ist man aber fast allgemein zur Ansicht gekommen, dass die therapeutische Wirkung der Höhensonne eine indirekte ist, die durch eine Beeinflussung des Gesamtstoffwechsels zustande kommt. Im gleichen Sinne sprechen, wie schon hervorgehoben, unsere Versuche.

Levy und Gassul nehmen eine unmittelbare Tiefenwirkung der kurzwelligen Strahlen an, ähnlich wie sie die Gammastrahlen des Röntgenlichts haben. Gegen diese Annahme spricht vor allem die einwandfreie Feststellung Jansen's, der experimentell die Wirksamkeit schon nach Durchtreten durch eine 0,8 mm dicke Hautschicht völlig erlöschen sah. Es handelt sich daher wohl nicht um eine unmittelbare Tiefenwirkung, vielmehr ist es das Blut in den obersten hyperämischen Kapillarschichten, das der Strahlenwirkung besonders ausgesetzt ist, und so zum Vermittler der Einwirkung auf tiefer gelegene Organe wird. Zur Erklärung dieser Wirkung können die bekannten und interessanten Selbstversuche von Meyer-Betz herangezogen werden. Es war schon früher bekannt, dass es Stoffe gibt, die durch den Einfluss des Lichts befähigt werden, auf andere Stoffe oder Organismen bestimmte Wirkungen zu entfalten, die bei Abschluss des Lichts ausbleiben. Man nennt diese Körper photodynamisch wirksam. Meyer-Betz stellte Versuche mit Hämatophorphyrin an, das er sich intravenös beibringen liess. Darauf trat bei ihm eine ausserordentliche Ueberempfindlichkeit gegen Licht auf, die sich in Hämorrhagien und Geschwürsbildung genau an den bestrahlten Hautstellen zeigte.

In Analogie mit diesen Erscheinungen könnte man sich die Tiefenwirkung so vorstellen: Die Strahlenwirkung setzt, abgesehen von der Wirkung auf die Epidermis und die obersten Kapillaren der Papillarschicht am Hämoglobin der roten Blutkörperchen an, die in den hyper-



ämischen Hautkapillaren reichlich Gelegenheit zu intensiver Einwirkung haben. Hierbei kommt es zu einer, wenn auch vielleicht nur geringen Auflösung des Hämoglobins in der Blutflüssigkeit. Diese Annahme wird durch zahlreiche Versuche (Dreyer und Hansen, Schmidt-Nielsen und Hasselbach), nach denen ultraviolette Strahlen imstande sind, in vitro Hämolyse zu bewirken, gestützt. Das auf diese Weise photodynamisch wirksam gewordene Hämoglobin vermag nun ganz ähnlich wie Hämatoporphyrin, mit dem es ja chemisch verwandt ist, im ganzen Körper seine Wirkungen zu entfalten. Unsere Untersuchungen sprechen des Weiteren dafür, dass nicht nur eine Auflösung des Hämoglobins in der Blutflüssigkeit eine Rolle spielt, sondern dass auch das Hämoglobin in den Erythrozyten selbst Veränderungen erleidet, welche dasselbe bei der Auflösung der Erythrozyten zu photodynamischen Wirkungen auf die Nachbarschaft befähigt. Auf diese Weise liesse sich am ehesten erklären, dass gerade in Milz und Knochenmark allein schwere degenerative, selbst bis zum Tode führende Veränderungen zu beobachten sind. Dafür spricht auch die Erscheinung, dass Injektionen von Milzbrei eines im Anschluss an die Bestrahlung verendeten Tieres der Strahlenwirkung ähnliche Veränderungen des Blutes bei einem nicht bestrahlten Tier hervorruft. Vielleicht kommen auch ähnliche Beeinflussungen und Wirkungen der weissen Blutzellen in Betracht.

Ob damit die Wirkungen der ultravioletten Strahlen auf den bestrahlten Organismus erschöpfend gekennzeichnet sind, steht dahin. Zweifellos sind auch die Einwirkungen auf die bestrahlten Epidermisteile und die papillären Gewebsschichten, besonders die Kapillaren und endothelialen Zellen von Bedeutung. Indessen dürften doch die Wirkungen auf die Blutzellen das grösste Interesse und die wichtigste Rolle beanspruchen. Denn einmal kann die Reaktion der blutbereitenden Organe auf bestimmte Grade alterativer Einwirkungen von erheblichem, förderndem Einfluss auf die intermediären Stoffwechselvorgänge, in deren Dienst die Blutzellen stehen, sein. Sodann ist es auch möglich, dass durch das zirkulierende Blut und seine Zellen photodynamische Wirkungen zu allgemeinerer Wirkung in allen Gewebsteilen gelangen. Wichtig ist, dass der fördernde Einfluss der Bestrahlung kein unmittelbarer sein kann, sondern erst durch die Reaktion auf bestimmte Gewebs- und Zellschädigungen ausgelöst wird.

Für die Praxis der Bestrahlung weisen die Untersuchungen darauf hin, dass es zweckdienlich erscheint, die Bestrahlungsdauer besonders bei Bestrahlung des ganzen Körpers zeitlich nicht wahllos auszudehnen, sondern die Zeitdauer nach Möglichkeit zu beschränken, um stärkere Veränderungen und eventuelle Schädigungen zu vermeiden. Nach den in Vorstehendem dargelegten Untersuchungen dürfte es zweckmässig erscheinen, nicht länger als $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde zu bestrahlen. Es sei ferner auch noch auf den Unterschied pigmentarmer und pigmentreicher Tiere hingewiesen. Erstere zeigen eine weit grössere Empfindlichkeit als pigmentierte. Aehnliche Erfahrungen sind ja auch schon beim Menschen gemacht. Nur muss nochmals betont werden, dass hierbei nicht nur äusserliche Reaktionserscheinungen an der Haut eine Rolle spielen, sondern





dass auch schwerere, wahrscheinlich photodynamische Einwirkungen auf die inneren, im besonderen die blutbereitenden Organe von Bedeutung sind.

Es ist mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Ziegler für die Zuweisung der Arbeit und ihm wie Herrn Priv.-Doz. Dr. Koenigsfeld für das Interesse und die Unterstützung bei der Ausführung meinen besten Dank auszusprechen.

## Literaturverzeichnis.

1) Abderhalden, E., Höhenklima und Blut. Zeitschr. f. Biol. 1902. Bd. 43. S. 125. — 2) Bardenheuer, Die Sonnenbehandlung der peripheren Tuberkulosis, besonders der Gelenke. Strahlentherapie. 1912. Bd. 1. — 3) Baer und Engelsmann, R., Das Leukozytenbild bei Gesunden und Tuberkulösen im Hochgebirge. Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1913. — 4) Bering, F., Ueber die Wirkung violetter und ultravioletter Lichtstrahlen. Med.-naturw. Arch. 1908. Bd. 1. — 5) Berner, Ueber die Wirkung der Bestrahlung mit Quecksilberdampflampe (künstl. Höhensonne) aufs Blut. Strahlentherapie. 1915. Bd. 5. — 6) Bürker, R., Höhenklima. Verh. d. physiol. Gesellsch. Zentralbl. f. Physiol. 1911. Bd. 25. Nr. 23. — 7) Cohnheim, Asher und Spiro, Ergebn. d. Physiol. 1912. Bd. 12. — 8) Gassul, Experimentelle Studien über die biologische Wirkung des Quecksilberlichtes auf die inneren Organe. Strahlentherapie. 1919. Bd. 10. — 9) Klieneberger, C., und Carl, W., Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. 1912. — 10) Koenigsfeld, H., Stoffwechsel- und Blutuntersuchungen bei Bestrahlung mit künstlicher Höhensonne. Freiburg 1920. — 11) Levy, Margarete, Der Einfluss ultravioletter Strahlen auf die inneren Organe der Maus. Strahlentherapie. 1919. Bd. 9. — 12) Dieselbe, Ueber anatomische Veränderungen an der Milz der Maus nach Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. Ebenda. 1917. Bd. 7. — 13) Meyer-Betz, Untersuchungen über die biologische Wirkung des Hämatoporphyrins und anderer Derivate des Blutes und Gallenfarbstoffes. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1913. Bd. 112. — 14) v. Rohden, C., Ueber den Einfluss des Quecksilberquarzlampenlichts auf die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypertonischen Kochsalzlösungen. Inaug.-Diss. Freiburg 1919. — 15) Stäubli, Ueber den physiologischen Einfluss des Höhenklimas auf den Menschen. Reiseber. d. Deutsch. Zentralkommiss. f. ärztl. Studienreis. 1910. — 16) Waltschaff, Blutuntersuchungen bei den Quarzlampenbestrahlungen. Inaug.-Diss. Berlin 1915. — 17) Wernscheid, Die Einwirkung der Höhensonne auf das Blut bei Lungentuberkulose. Inaug.-Diss. Bonn 1918. — 18) Zuntz, Loewy, Müller und Caspari, Höhenklima und Bergwanderungen. Berlin 1906. Bong & Co.

Tabelle I.

Versuch 5. 23. 9. 19. 1. Versuch am Menschen, männl., 74 kg. 80 cm Entfernung, 2 Lampen, 2 mal 3 Minuten. Bestrahlung des Gesamtkörpers von der Bauch- und Rückenseite. Bestrahlt von $9^{00}$—$9^{06}$.

| Zeit | Gesamtzahl der Weissen | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $8^{30}$ | 7800 | 68,0 | 26,5 | 3,25 | 1,5 | 0,75 |
| $9^{10}$ | 7800 | 71,5 | 25,5 | 2,4 | 0,2 | 0,4 |
| $9^{40}$ | 8600 | 73,3 | 22,0 | 3,0 | 1,7 | — |
| $10^{10}$ | 7700 | 59,6 | 32,7 | 5,0 | 2,0 | 0,7 |
| $11^{10}$ | 7300 | 68,7 | 26,3 | 5,0 | 1,0 | — |
| $12^{40}$ | 7700 | — | — | — | — | — |
| $2^{40}$ | 7600 | 70,3 | 23,0 | 4,0 | 2,0 | 0,7 |
| $4^{40}$ | 7800 | 67,5 | 26,5 | 4,0 | 3,0 | 1,0 |
| $6^{40}$ | 8600 | 71,0 | 23,5 | 2,75 | 2,0 | 0,75 |
| Nach 24 St. | 8000 | 63,0 | 30,5 | 4,5 | 1,5 | — |

N. = polynukleäre Leukozyten, L. = Lymphozyten, Mono. = Uebergangsformen und grosse Mononukleäre, Eos. = eosinophile Leukozyten, Mastz. = basophile Leukozyten.



### Tabelle II.

Versuch 6. Mensch, 74 kg. 2 mal 6 Minuten. Nach 4 Stunden Hautreaktion, Brennen, Rötung. Bestrahlt von $9^{00}$—$9^{12}$.

| Zeit | Gesamtzahl der Weissen | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $8^{30}$ | 8600 | 63,5 | 30,5 | 4,5 | 1,5 | — |
| $9^{15}$ | 6700 | 66,7 | 29,7 | 1,6 | 2,0 | — |
| $9^{45}$ | 5900 | 70,7 | 25,0 | 2,3 | 1,7 | 0,3 |
| $10^{15}$ | 6700 | 71,7 | 24,3 | 2,3 | 1,7 | — |
| $11^{15}$ | 6400 | 70,3 | 26,0 | 3,7 | 2,3 | 0,7 |
| $12^{15}$ | 7200 | 61,7 | 30,3 | 4,4 | 3,3 | 0,3 |
| $4^{15}$ | 7000 | 60,0 | 32,7 | 3,7 | 3,3 | 0,3 |
| Nach 24 St. | 7400 | 63,0 | 30,0 | 5,0 | 2,0 | — |

### Tabelle III.

Versuch 7. Mensch, 74,5 kg. 26. 9. 19. Wegen Erythems 1 Tag Pause und Zurückgehen mit der Bestrahlungsdauer auf 2 mal 4 Minuten. Bestrahlt von $9^{50}$—$9^{58}$.

| Zeit | Gesamtzahl | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $9^{30}$ | 7400 | 47,25 | 43,25 | 6,5 | 2,75 | 0,5 |
| $10^{00}$ | 7600 | 69,0 | 24,0 | 5,5 | 1,5 | — |
| $10^{30}$ | 6500 | 63,0 | 25,75 | 7,75 | 3,0 | 0,5 |
| $11^{00}$ | 7400 | 51,3 | 37,7 | 6,7 | 4,3 | — |
| $12^{00}$ | 8000 | 53,5 | 37,5 | 6,0 | 2,5 | 0,5 |
| $1^{00}$ | 7000 | 56,0 | 34,25 | 6,0 | 3,75 | — |
| $3^{00}$ | 7600 | 54,0 | 36,0 | 4,0 | 6,0 | — |
| Nach 24 St. | 8100 | 60,25 | 32,75 | 4,75 | 2,25 | — |

### Tabelle IV.

Versuch 13. Mensch, 75 kg. 3. 10. 19. Bestrahlungsdauer 2 mal 22,5 Minuten.

| Zeit | Gesamtzahl | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $7^{45}$ | 6900 | 52,3 | 39,7 | 3,3 | 4,7 | — | — |
| $8^{50}$ | 7000 | 57,7 | 32,0 | 6,3 | 3,0 | 0,3 | Reizf. 0,7 |
| $9^{20}$ | 6300 | 56,7 | 30,0 | 10,1 | 3,2 | — | — |
| $10^{05}$ | 5700 | 51,4 | 37,7 | 9,0 | 1,7 | 0,2 | — |
| $11^{05}$ | 9300 | 47,7 | 43,0 | 5,3 | 4,0 | — | — |
| $12^{05}$ | 7500 | 54,3 | 32,6 | 6,7 | 5,3 | 0,4 | Reizf. 0,7 |
| $2^{05}$ | 6100 | 51,6 | 35,3 | 9,1 | 3,7 | 0,3 | — |
| $5^{05}$ | 6800 | 51,3 | 41,7 | 3,0 | 4,0 | — | — |

### Tabelle V.

Versuch Meerschweinchen, hell, 420 g. Impfversuch.

| Zeit | Ges.-Zahl | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $9^{15}$ | 8500 | 9,3 | 62,7 | 26,3 | 0,7 | — |

$9^{15}$—$9^{45}$ wird mit einem Abssand von 40 cm bestrahlt. Exitus unter der Bestrahlung. Starker Speichelfluss.

Sofort nach dem Tode Entnahme von 3 ccm Blut aus dem Herzen.

Sterile Entnahme der Milz und Verreiben der Milzsubstanz mit 3 ccm steriler physiolog. Kochsalzlösung.

Versuch a) Meerschweinchen, schwarzweiss, bekommt je 1 ccm Blut des unter der Bestrahlung eingegangenen Meerschweinchens intraperitoneal und subkutan.

| | Zeit | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Untersuchung vor der Injektion | $11^{15}$ | 29,3 | 52,3 | 15,7 | 2,7 | — |
| 2. „ Injektion um $11^{20}$ | $2^{30}$ | 61,0 | 27,7 | 10,7 | 0,7 | — |
| 3. „ . . . . . . . . | $4^{00}$ | 53,0 | 33,7 | 13,3 | — | — |

Versuch b) Meerschweinchen, schwarzrot, bekommt je 1 ccm Milzaufschwemmung des unter der Bestrahlung eingegangenen Meeschweinchens intraperitoneal und subkutan.

| | Zeit | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Untersuchung Injektion um $11^{25}$ | $11^{20}$ | 7,0 | 72,0 | 15,0 | 6,0 | — |
| 2. „ . . . . . . . . | $2^{35}$ | 48,0 | 30,0 | 9,3 | 12,0 | 0,7 |
| 3. „ . . . . . . . . | $4^{05}$ | 58,3 | 23,3 | 12,0 | 5,4 | — |





### Tabelle VIII.

Versuch 8. Meerschweinchen, 580 g, hell, kurzhaarig, wird auf dem Rücken rasiert. Bestrahlungsdauer 5 Minuten. 27. 9. 19. Bestrahlt von $9^{00}$—$9^{05}$.

| Zeit | Ges.-Zahl | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $8^{50}$ | 8600 | 27,3 | 60,7 | 7,4 | 4,3 | 0,3 | — |
| $9^{05}$ | 6600 | 22,7 | 64,0 | 9,0 | 5,0 | 0,3 | — |
| $9^{35}$ | 7900 | 30,25 | 60,75 | 6,25 | 2,25 | 0,5 | — |
| $10^{05}$ | 9100 | 33,25 | 58,75 | 3,75 | 4,0 | 0,25 | — |
| $10^{35}$ | 11500 | 30,5 | 54,0 | 2,5 | 3,5 | 0,5 | — |
| $11^{05}$ | 11800 | 53,3 | 41,0 | 3,3 | 1,7 | 0,7 | — |
| $12^{35}$ | 11400 | 51,3 | 38,7 | 5,7 | 4,0 | 0,3 | Vereinz. Kurloffkörperchen. |
| $2^{35}$ | 10600 | 63,0 | 33,0 | 1,8 | 0,4 | — | — |
| $4^{35}$ | 9200 | 59,7 | 39,3 | 0,7 | 0,3 | — | Vereinz. Kurloffkörperchen. |

### Tabelle IX.

Versuch 10. Meerschweinchen, 520 g (Forts. von Vers. 8). Bestrahlungsdauer 15 Minuten. 29. 9. 19. Bestrahlt von $9^{10}$—$9^{25}$.

| Zeit | Ges.-Zahl | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $8^{50}$ | 8800 | 22,25 | 71,25 | 4,25 | 1,75 | 0,25 |
| $9^{30}$ | 11500 | 39,3 | 54,7 | 3,3 | 2,7 | — |
| $10^{00}$ | 8800 | 68,0 | 13,7 | 8,7 | 7,3 | 2,3 |
| $10^{30}$ | 8900 | 63,75 | 17,0 | 9,25 | 9,25 | 1,75 |
| $11^{30}$ | 9900 | 69,2 | 18,4 | 11,2 | 1,0 | 0,4 |
| $12^{30}$ | 9200 | 60,0 | 23,3 | 16,7 | — | — |
| $1^{30}$ | 8300 | 67,6 | 11,0 | 21,2 | — | 0,2 |
| $3^{30}$ | 13000 | 75,75 | 11,25 | 13,0 | — | — |
| $5^{30}$ | 16400 | 71,7 | 12,7 | 15,3 | 0,3 | — |
| Nach 24 St. | 6000 | 39,4 | 54,3 | 6,3 | — | — |

### Tabelle X.

Versuch 12. Meerschweinchen, hell, 460 g. Bestrahlung 30 Minuten. 1. 10. 19. Bestrahlt von $8^{40}$—$9^{10}$. (War vorher 2 mal 5 und 10 Minuten bestrahlt.)

| Zeit | Ges.-Zahl | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| $8^{35}$ | 6000 | 39,3 | 54,4 | 6,3 | — | — |
| $9^{15}$ | 5800 | 50,3 | 47,7 | 5,0 | — | 1,0 |
| $9^{45}$ | 8200 | 37,0 | 54,0 | 7,0 | 0,3 | 1,7 |
| $10^{15}$ | 8200 | vereinzelte Normoblasten. | | | | |
| $11^{00}$ | 10900 | 46,5 | 46,5 | 6,5 | 0,25 | 0,25 |
| $12^{00}$ | 11800 | 52,7 | 42,3 | 4,7 | — | 0,3 |
| $1^{00}$ | 11800 | 70,7 | 20,7 | 7,2 | 0,7 | 0,7 |
| $3^{00}$ | 13800 | 58,7 | 25,1 | 6,2 | — | — |

Gegen 5 Uhr Exitus. Sektion ergibt mässige Vergrösserung der Milz. Geringe Hyperämie der Lunge.

Knochenmarksabstrich: Massenhaft Polynukleäre. Promyelozyten mit verschiedenen Granulationen. Eosinophile und neutrophile Leukozyten und Myelozyten. Zahlreiche grosse Mononukleäre in verschiedener Grösse. Ziemlich viel Mastzellen und Mastmyelozyten und Riesenzellen. Daneben kernhaltige Rote und Erythrozyten.

Milzabstrich: Sehr reichlich grosse Mononukleäre und Uebergangsformen neben kleinen Lymphozyten. Diese an Zahl anscheinend zurücktretend. Vereinzelte kernhaltige Rote. Aussehen wie bei beginnender akuter Leukämie. Vereinzelte Reizformen. Kerne wie die Myoblastenkerne. Granulation nicht deutlich gefärbt.

### Tabelle XI.

Versuch 14. Meerschweinchen, rasiert, 490 g. 4. 10. 19. Bestrahlungsdauer 45 Minuten. Bestrahlt von $10^{15}$—$11^{00}$. (War vorher in steigenden Dosen von 3, 5, 10, 15, 20, 25 Minuten bestrahlt.)

| Zeit | Ges.-Zahl | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $10^{10}$ | 10000 | 29,7 | 66,6 | 10,3 | 2,7 | 0,7 | — |
| $11^{00}$ | 10200 | 29,75 | 60,5 | 7,75 | 1,75 | 0,5 | 0,25 Normoblasten. |
| $11^{30}$ | 11000 | 30,25 | 61,75 | 5,75 | 1,5 | 0,75 | — |
| $12^{00}$ | 21900 | 47,5 | 40,25 | 9,25 | 2,25 | 0,75 | 0,5 Normobl., st. Polychr. |
| $12^{45}$ | 13500 | 52,25 | 27,0 | 17,5 | 2,75 | 0,5 | 1,5 do. Polychr. |
| $2^{15}$ | 12500 | 63,7 | 17,0 | 12,0 | 4,3 | — | 3,0 do. Polychr. |
| $4^{15}$ | 12300 | 68,3 | 17,1 | 13,2 | 1,1 | 0,3 | 1,0 do. do. |
| $6^{15}$ | — | 72,25 | 12,5 | 11,75 | 2,25 | 0,5 | 0,75 do. do. |

N. B. Reichlich Kurloffkörperchen.

6²⁰ Exitus. Auffallend starker Speichelfluss.

Knochenmark: Zahlreiche kernhaltige Rote. Einige Lymphozyten. Grosse Mononukleäre bzw. Myeloblasten verschiedenster Grösse. Auch Reizformen. Eosinophile und neutrophile Myelozyten. Promyelozyten. Vereinzelte Mastzellen. Junge myeloblastische Zellen neben den leukozytären Zellen überwiegend. Wenig Knochenmarksriesenzellen.

Milz: Weitaus überwiegend Lymphozyten neben polynukleären Leukozyten. Einzelne eosinophile Leukozyten und Mastzellen. Vereinzelte kernhaltige Rote. Grosse Mononukleäre. Einige Myelocyten.

### Tabelle XII.

Versuch 15. Meerschweinchen, 440 g, rasiert, schwarze Haare. Wurde bereits 5 mal mit allmählich steigenden Dosen 10, 20, 30, 40, 50 Minuten an 5 aufeinanderfolgenden Tagen bestrahlt. Abnahme in dieser Zeit um 30 g. Wird 90 Minuten bestrahlt von 9⁴⁰—11²⁰.

| Zeit | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 9¹⁵ | 22,7 | 66,0 | 4,0 | 6,6 | 0,7 | Vereinz. Kurloffkörperchen. |
| 11²⁰ | 47,3 | 37,3 | 8,0 | 7,0 | 0,4 | Polychromatophilie. |
| 4⁰⁰ | 56,1 | 33,3 | 7,7 | 2,6 | 0,3 | Er. vielfach basophil getüpfelt. |
| 6⁰⁰ | 41,3 | 47,7 | 8,0 | 2,0 | 1,0 | Vereinz. getüpfelte Rote. |

Versuch 16. Meerschweinchen, 370 g, rasiert, blonde Haare. Wurde bereits 5 mal an aufeinanderfolgenden Tagen bestrahlt (5, 10, 15, 20, 25 Min.). Bestrahlungsdauer 90 Minuten. Abnahme um 40 g.

| Zeit | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 9³⁵ | 41,0 | 49,5 | 6,75 | 1,5 | 1,9 | 0,25 Normoblasten. |
| 11³⁰ | 53,0 | 32,3 | 9,3 | — | 2,0 | — |
| 4⁰⁰ | 61,9 | 27,7 | 6,8 | 0,2 | 2,6 | 0,8 Normoblasten. |

5½ Uhr nachmittags Exitus. Bei Eröffnung der Bauchhöhle ziemlich reichlich wässerige Flüssigkeit. Leber relativ gross, höckerig, blass, von zahlreichen hirsekorngrossen Knötchen durchsetzt. Keine Tuberkelbazillen nachweisbar. Milz etwa auf das 3—4fache vergrössert, follikelähnliche Knötchen; eigenartig derb, dunkelrot gesprenkelt, von ähnlichen Knötchen durchsetzt wie die Leber. Lunge blass, nicht hyperämisch, keine Blutungen. Uebrige Baucheingeweide o. B.

### Tabelle XIII.

Versuch 17. Meerschweinchen, weiss, 450 g. 19. 12. 19. 30 Min. Bestrahlungsdauer. Haare auf dem Rücken ausgerupft. Bestrahlt von 10³⁰—11⁰⁰.

| Zeit | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 10³⁰ | 11,25 | 73,75 | 1,75 | 13,25 | — | — |
| 11⁰⁰ | 22,3 | 57,7 | 2,6 | 17,2 | — | 0,2 Normobl. Vereinz. basophile getüpfelte Rote. |
| 12⁰⁰ | 25,0 | 56,75 | 1,75 | 15,75 | 0,75 | Polychromatophilie. |
| 2⁰⁰ | 50,0 | 23,0 | 4,7 | 22,0 | 0,3 | — |
| 4⁰⁰ | 57,3 | 21,4 | 3,0 | 17,7 | 0,7 | — |
| 6⁰⁰ | 58,0 | 23,0 | 6,5 | 12,5 | — | — |
| Nach 25 Stunden (20. 12. 19.) | | | | | | |
| 9¹⁵ | 16,5 | 68,5 | 7,75 | 7,0 | 0,25 | — |

### Tabelle XIV.

Versuch 18. Meerschweinchen. Bestrahlungsdauer 45 Minuten (9³⁰—10¹⁵).

| Zeit | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. | Bemerkungen. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 9¹⁵ | 16,5 | 68,5 | 7,75 | 7,0 | 0,25 | — |
| 10¹⁵ | 34,3 | 46,7 | 11,0 | 8,0 | — | Hautreaktion (Rtz.). |
| 11⁰⁰ | 40,1 | 43,4 | 9,4 | 7,3 | — | — |
| 12⁰⁰ | 55,1 | 27,7 | 7,2 | 10,0 | — | — |
| 1⁰⁰ | 64,0 | 19,3 | 10,3 | 6,4 | — | — |
| 3⁰⁰ | 73,3 | 17,6 | 3,0 | 6,0 | — | 1,0 Normoblasten. |
| 5⁰⁰ | 77,5 | 14,25 | 4,5 | 3,5 | — | 0,25 do. |

Tabelle XV.

Versuch 20. Meerschweinchen, 340 g. 23. 12. 19. Haare entfernt. Bestrahlungsdauer 1 1/2 Stunden ($9^{45}$—$11^{15}$).

| Zeit | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. |
|---|---|---|---|---|---|
| $9^{30}$ | 29,0 | 62,3 | 6,0 | 2,3 | 0,4 |
| $11^{15}$ | 38,7 | 50,3 | 9,0 | 1,7 | 0,3 |
| $12^{00}$ | 62,1 | 28,9 | 7,0 | 0,6 | 0,4 |
| $1^{00}$ | 75,3 | 15,7 | 7,3 | 1,7 | — |
| $2^{00}$ | 66,25 | 26,25 | 6,75 | 0,5 | 0,25 |
| $4^{00}$ | 68,6 | 24,7 | 6,7 | — | — |
| $6^{00}$ | 47,75 | 44,5 | 5,25 | — | — |

Tier ist kurz nach der Bestrahlung sehr schlapp und schläfrig, regt sich nicht, reagiert nicht auf schreckhafte Reize, Muskeln schlaff. Etwa zur selben Zeit, in der die Reaktion im Blut zurückgeht (gegen 3 Uhr), wird das Tier wieder lebhafter und scheint sich gegen Abend erholt zu haben.

Tabelle XVI.

Versuch 21. Meerschweinchen, 370 g. 22. 12. 19. Rasiert und aufgespannt. Nicht bestrahlt. (Kontrollversuch.)

| Zeit | N. | L. | Mono. | Eos. | Mastz. |
|---|---|---|---|---|---|
| $9^{30}$ | 26,5 | 47,75 | 11,75 | 15,75 | 0,25 |
| $10^{15}$ | 40,0 | 39,4 | 10,3 | 10,0 | 0,3 |
| $11^{00}$ | 48,0 | 30,0 | 7,0 | 15,0 | — |
| $4^{00}$ | 47,0 | 43,0 | 7,0 | 3,0 | — |

Versuch 19. Meerschweinchen, 350 g. (Kontrollversuch.)

| Zeit | N. | L. | Mono. | Eos, | Mastz. |
|---|---|---|---|---|---|
| $9^{00}$ | 27,4 | 62,9 | 9,1 | 0,3 | 0,3 |
| $9^{30}$ | 35,0 | 59,0 | 4,3 | 2,7 | — |
| $11^{00}$ | 49,0 | 47,0 | 4,7 | 1,6 | — |
| $1^{00}$ | 32,0 | 61,5 | 4,5 | 2,0 | — |



XXIX.

Aus der Universitäts-Kinderklinik in Rostock (Direktor: Prof. H. Brüning).

# Über Vergiftungsfälle mit amerikanischem Wurmsamenöl (Oleum Chenopodii anthelminthici).

Von

**Aloysius Preuschoff,** prakt. Arzt.

---

Das Chenopodiumöl ist ein flüchtiges Oel, das aus der Frucht des Chenopodium anthelminthicum Linné aus der Familie der Chenopodiazeen hergestellt wird, einem gewöhnlichen, in den Vereinigten Staaten heimischen Wegeunkraut. Ausführliche Angaben über die Pflanze finden sich nach Thelen in der amerikanischen Literatur bei Wood, Remington, Stadler und vielen anderen. Aus diesen Werken ergibt sich nach Brüning, dass die Pflanze von krautartigem Wuchs ist und eine Höhe von 2 bis 5 Fuss erreicht. Die Blätter sind alternierend und zerstreut sitzend, oblong-lanzettlich, an beiden Enden verschmälert; sie tragen hervorragende Gefässbündel und haben eine gelblich-grüne Farbe; an ihrer Unterfläche sind sie gesprenkelt. Die Blüten der Pflanze sind sehr zahlreich, klein, von derselben Farbe wie die Blätter. Die Samen reifen den ganzen Herbst hindurch. Durch Reiben in der Hand kann man von dem Samen die Kapsel entfernen, die die eigentliche Frucht umhüllt. Durch Destillation wird aus der Frucht das Oel gewonnen. Dieses war in der amerikanischen Pharmakopoe immer offizinell und als Wurmmittel im Gebrauch. Frisch destilliert sieht es hellgelb aus, wird aber im Alter bis dunkelbraun. Es riecht nach Kampfer und hat einen unangenehmen, strengen Geschmack. Der Amerikaner Garrigues fand es aus zwei verschiedenen Oelen zusammengesetzt, die durch Destillation zu trennen sind, das eine mit der Formel $C_{10}H_{16}$, das andere, welches schwerer ist, hat die Formel $C_{10}H_{16}O$. Ueber einen besonderen in dem Oel noch vorhandenen Körper mit der Formel $C_{10}H_{16}O_2$ ist von Brüning berichtet worden. Dieser Körper führt den Namen Askaridol.

Das Wurmsamenöl, welches früher auch in Deutschland bekannt gewesen zu sein scheint, war in Vergessenheit geraten, bis Brüning in einer Reihe von Veröffentlichungen die Aufmerksamkeit auf dasselbe wieder hinlenkte und es mit Erfolg bei Kindern gegen Spulwürmer anwandte. Weiter schreibt dann Thelen über 36 erfolgreiche Spulwurmkuren bei Kindern im Alter von 2—14 Jahren. Ebenso wurden von Schmitz 21 Kinder im Alter von 2—11 Jahren und 4 Erwachsene im Alter von 33—43 Jahren bei Askaridiasis mit Oleum Chenopodii erfolgreich behandelt. Ein eklatantes Beispiel von der Wirksamkeit des Wurm-



samenöls wird ferner von Lechler erwähnt, und zwar betrifft dasselbe einen Fall, der von Ruland publiziert war. Es handelte sich um einen 7jährigen Knaben, der mit äusserst bedrohlichen Symptomen von Darmverschluss erkrankt war und bei welchem nach Einnehmen von Oleum Chenopodii, das ihm die Mutter aus freien Stücken darreichte, ein Konvolut von 47 Spulwürmern mit dem Stuhl abging, worauf sofort die Beschwerden verschwanden. Ein von Przedborski mitgeteilter Fall zeigt ähnliches. Dreimal 5 Tropfen Oleum Chenopodii, die in einstündigen Abständen gegeben wurden, und nach der letzten Dosis Rizinusöl genügten, um in den nächsten drei folgenden Tagen 123 Spulwürmer auszutreiben. Da Patient einer Meningitis tuberculosa erlag, wurde die Sektion vorgenommen und man fand den Darm leer von Spulwürmern. Nach Gockel wirkt das Oel gegen Spulwürmer „mit nahezu absoluter Sicherheit", selbst wo Santonin versagte. Ebenso hat Herr Professor Selter-Solingen nach persönlicher Mitteilung Tausende von Spulwurmkuren mit Erfolg mit Oleum Chenopodii durchgeführt.

Ueber die Verwendbarkeit des Wurmsamenöles gegen Oxyuren sind die Ansichten noch geteilt. Während Strasburger es auch in diesen Fällen empfiehlt, betrachten Thelen und Gockel den Abgang von Oxyuren mehr als die Folge des gegebenen Abführmittels. Brüning benutzt Oleum Chenopodii auch zu Darmspülflüssigkeiten bei Oxyuriasis, einem Verfahren, welches unter anderen auch von Stursberg angewandt worden ist, und hat damit befriedigende Erfolge zu verzeichnen. Ebenso empfiehlt Ryhiner Oleum Chenopodii gegen Oxyuren.

Ausser bei Spul- und Springwürmern ist Chenopodiumöl nach den Erfahrungen von Schüffner und Verwoort, Levy, Coutant und Salant auch bei Ankylostomiasis sehr wirksam. Salant bezeichnet es als das einzige Mittel zur Radikalkur dieser in den Tropen viel verbreiteten Krankheit. Schüffner und Verwoort haben vergleichsweise Kuren gemacht mit Thymol, Naphthol, Eukalyptusöl und Chenopodiumöl, die zugunsten des letzteren ausfielen. In keinem Falle dieser grossen Zahl von Beobachtungen — es handelte sich um 1457 Patienten — wurden unangenehme Symptome nach Einnehmen von Oleum Chenopodii bemerkt.

Trotz der guten Erfolge muss man aber auch bei Oleum Chenopodii wie bei anderen Arzneimitteln, z. B. Santonin, wo sich die Giftwirkung in leichten Fällen in Gelbsehen, Gelbharnen und Abgeschlagenheit, in schweren Fällen in Benommenheit, Erblindung, Krämpfen und Kollapszuständen äussert, mit unangenehmen Zufällen rechnen, worauf wir schon durch die angestellten Tierversuche aufmerksam gemacht werden.

Brüning zeigte in seinen Versuchen, dass etwa 0,2—0,4 g reines Wurmsamenöl pro Kilogramm Frosch in den dorsalen Lymphsack eingespritzt, genügten, um spätestens in 5 Stunden den Tod zu bewirken. 0,1 g reines Wurmsamenöl pro Kilogramm Frosch führten zur völligen Lähmung des Tieres. Auch bei Inhalation des Oeles war die Wirkung eine ähnliche. — 0,1 ccm Askaridol $C_{10}H_{16}O_2$ pro Kilogramm Frosch in den dorsalen Lymphsack eingespritzt führten in 6 Stunden den Tod des



Tieres herbei. Bei 0,04 ccm Askaridol pro Kilogramm Frosch trat nur vorübergehende Lähmung und Narkose ein, von denen sich das Tier nach einigen Stunden erholte. Die Inhalationsversuche mit 10 Tropfen Askaridol hatten dieselben Resultate wie beim Wurmsamenöl.

Bei Fischen trat in einer Verdünnung von 1 : 12500 -Wurmsamenöl schon völlige Narkose ein und bei 1 : 8000 erfolgte der Tod. Askaridol tötete lebende Fische noch in einer Konzentration von 1 : 28000.

Inhalationen von Wurmsamenöl vermochten Meerschweinchen kaum zu beeinflussen. Eine Menge von 0,6 g Oleum Chenopodii pro Kilogramm führte jedoch den Tod des Versuchstieres herbei.

An Hühner verfüttert, erzielten bereits 0,5 ccm des Oeles pro Kilogramm Gewicht nach einigen Stunden völlige Lähmung und Narkose und nach längerer Zeit den Tod des Tieres. Dabei ergab die Obduktion, dass ausser unresorbierten Oelresten im Kropfe und ödematöser Infiltration der Umgebung nur bei stärkeren Gaben kleine Blutaustritte und fleckenweise Hyperämien im Dünndarm sich einstellten. Die übrigen Organe boten nichts Pathologisches dar.

Beim Hunde wirkten 0,2 ccm reines Wurmsamenöl pro Kilogramm Gewicht unter die Haut gespritzt tödlich in etwa 24 Stunden. Der Tod trat unter den Erscheinungen der Atemlähmung nach vorhergegangenen schwachen Konvulsionen ein. Pathologisch-anatomisch fand man ausser fleckenweisen Hyperämien und Blutungen im Magen und Dünndarm abnorm reichliche Gallensekretion sowie eine Spur Albumen nebst Formelementen im Urin.

William Salant und A. Livingstone injizierten Chenopodiumöl in 1—2 proz. Emulsion bei Kaninchen, Katzen und Hunden. Es rief in dieser Darreichung eine Blutdrucksenkung hervor. Die Atmung wurde durch kleinere Dosen herabgesetzt, grössere führten zur Apnoe. Wurde das Oel in eine abgebundene Darmschlinge eingeführt, so traten Vergiftungserscheinungen auf. Auch im Magen wurde das Gift resorbiert.

Salant und Mitschell beobachteten ferner an isolierten mit Lockescher Flüssigkeit und $O_2$ durchströmten Darmabschnitten, dass die Kontraktilität des Darmes herabgesetzt wurde, schon bei einer Konzentration von 1 : 10000. Intravenöse Injektion des Oeles in Emulsion mit anderem Oel hob die Peristaltik auf.

Diese Tierversuche genügen, um zu beweisen, dass bei der Darreichung des Oleum Chenopodii bei Tieren je nach der Art seiner Verwendung und Dosierung schwere und tödliche Folgeerscheinungen eintreten können, so dass sich hiermit die Folgerung ableiten lässt, auch bei seiner Verwendung beim Menschen Vorsicht walten zu lassen.

Wie notwendig dies ist, zeigen uns eine grössere Anzahl in der Literatur bekannt gewordener Vergiftungsfälle.

Diese Vergiftungsfälle bei Erwachsenen und Kindern, in chronologischer Reihenfolge gesammelt, wiederzugeben, soll die Aufgabe dieser Arbeit sein.

Ich bringe zunächst eine Uebersichtstabelle über die gesammelten Fälle:

Tabelle über Vergiftungsfälle.

| Nr. | Autor | Jahr d. Veröffentl. | Alter des Patienten Erwachs. | Kinder | Dosis | Symptome | Ausgang | Sektionsbefund |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | Boston and Surg. Journal. | 1851 | — | 6 Jahre. | Unbestimmt, aber weniger als 1 Unze. | Stertoröses Atmen, Puls klein, schnell und schwach, Pupillen reaktionslos. In der rechten Körperhälfte konvulsive Bewegungen. | Tod in 36 Stunden. | — |
| 2. | W. C. Paramore. | 1875 | — | 6 „ | 3mal tgl. 8 Tropfen Ol. Chenop. für 2 Tage. | Schläfrigkeit, Durst, Schwindel, Erbrechen, Spasmen, Koma. | Tod am 4. Tage. | — |
| 3. | Derselbe. | 1875 | — | 3 „ | 3mal tgl. 6 Tropfen Ol. Chenop. für 2 Tage. | do. | Tod am 5. Tage. | — |
| 4. | Derselbe. | 1875 | — | 1 Jahr. | 3mal tgl. 4 Tropfen Ol. Chenop. für 2 Tage. | do. | Tod am 8. Tage. | — |
| 5. | J. R. Brown. | 1878 | 31 Jahre. | — | 1malig $1\frac{1}{2}$ Unzen = ca. 45 g Ol. Chenop. und 30 Tropfen Terpentin. | Schwindel, Erbrechen, Ohrenklingen, starke Schwerhörigkeit, Fieber, psychische Störungen, Spasmen im rechten Arm, rechtsseit. Parese, Konvulsionen, Aphasie, Ikterus. | Tod am 5. Tage. | — |
| 6. | A. C. Pole. | 1880 | — | 2 Jahre. | 1 Teelöffel Ol. Chenop. | Erbrechen, kalter Schweiss, Puls 120, Kopf-, Bauchschmerzen, Schwerhörigkeit. | Besserung am 5. Tage. | — |
| 7. | Alfred North. | 1880 | — | $12\frac{1}{2}$ „ | 3,9 g Ol. Chenop. | Stirnschmerz, Brechen, Atemnot, schwankender Gang, Ohrgeräusche, Schwerhörigkeit, am 4. Tage Somnolenz, Erweiterung der Pupillen, Puls 58, Temp. 37,7; am 7. Tage heftige Erregungszustände. | Heilung nach 2 Woch. | — |
| 8. | Derselbe. | 1880 | — | 10 „ | Ungefähr dieselbe Dosis wie Fall 7. | Stirnschmerz, Erbrechen, Ohrgeräusche, Schwerhörigkeit. | Heilung in wenigen Tagen. | — |
| 9. | J. C. Gable. | 1880 | 63 Jahre. | — | 1 Unze Ol. Chenop. an 1 Tage. | Uebermäss. Perspiration, Speichelfluss, Tachykardie, erweiterte Pupillen, Koma. | Tod am nächsten Tage. | Sektion ergab keinen bes. Befund i. Magen, nur stark. Oelgeruch. |
| 10. | Alfred North. | 1880 | Unbestimmt. | — | 2 Dosen von „30 Grains“ mit 3stünd. Zwischenr. | Koma. | Tod. | — |
| 11. | A. K. Bond. | 1897 | — | 3 Jahre. | 10 Tropfen Ol. Chenop. 2 Tage, später ½ „dram“. | Erbrechen, kleine Pupillen, Schwitzen, Krampf der rechten [illegible] | Tod am selben Tage. | — |

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 12. | **E. D. Ramsey.** | 1903 | 63 Jahre. | — | 1 Teelöffel Ol. Chenop. | Betäubung, Prickeln an Händen und Füssen, Koma. | do. | — |
| 13. | **Millspauh.** | — | 30 „ | — | 1 $1/2$ Unzen Ol. Chenop. und 30 Tropfen Terpentin. | Unwohlsein, Schwindelgefühl, Konvulsionen, rechtsseit. Lähmung, Nackenstarre, Iktorus. | Tod am 5. Tage. | — |
| 14. | Brüning. | 1906 | Unbestimmt. | — | 2—3 mal 10 Tropfen Ol. Chenop. | Näheres nicht bekannt. | — | — |
| 15. | Derselbe. | 1906 | — | 4 Jahre. | 2 Geloduratkapseln zu 16 Tropfen u. Rizinusöl. | Kopfschmerzen, Benommenheit, tetanische Zuckungen, halbseitige Parese, Strabismus, Puls 180. | Nach 2 Tagen. | — |
| 16. | Derselbe. | 1906 | Unbest. | — | 1 Geloduratkapsel. | Benommenheit, Schüttelfrost. | Heilung. | — |
| 17. | Ocker. | 1915 | — | Unbestimmt. | 4 Tage 2 mal täglich 6 Tropfen Ol. Chenop. | Erbrechen, Bewusstlosigkeit. | Tod am nächsten Tage. | — |
| 18. | Coutant. | 1916 | 31 Jahre. | — | 2 Dosen Ol. Chenop. von je 10 „Minims“ im Abstand von 24 Stunden = 0,65 g. | 2 Wochen bettlägerig. | Heilung. | — |
| 19. | E. Oppikofer. | 1919 | 31 „ | — | 20 g Ol. Chenop. | Kopfschmerz., Uebelkeit, Zittern am ganzen Körper, Schwindel, Ohrgeräusche, Schwerhörigk. | Nach 14 Tg. Heilung, auss. Schwerhörigkeit, die weit. best. | — |
| 20. | P. Ryhiner. | 1919 | — | $2^1/_2$ Jahre. | 2—5 Tropfen Ol. Chenop. mit 1 Std. Intervall u. Rizinusöl 2 Tage lang u. 2 mal 8 Tropf. 2 Tage lang 8 Tage später. | Nach 3 Tagen Erbrechen, leichte klonische Zuckungen in der recht. Hand, Bewusstlosigkeit. | Nach 20 Tagen geheilt. | — |
| 21. | Derselbe. | 1919 | — | 7 „ | 3 Glutoidkapseln d. Firma Hausmann, Ol. Chenop. u. Rinusöl 2 Tage lang. | Erbrechen, Bewusstlosigkeit, Reflexe erloschen, klon. Zuckungen der rechten Gesichtshälfte, Puls klein, frequent, Apnoe. | Tod am nächsten Tage. | Status thymolymphaticus. Enteritis haemorrhagica. |
| 22. | Derselbe. | 1919 | — | 2 „ | 2 mal 5 g Ol. Chenop. | Jammern, Unruhe, Blässe, Bewusstlosigkeit, klon.-tonische Krämpfe in den oberen Extremitäten, Pupillen reaktionslos, Patellarreflexe erloschen, Anurie, Trachealrasseln. | Tod am selben Tage. | Pachymeningitis haemorrhagica interna, Blutungen in fast allen Organen. |
| 23. | Prof. Selter-Solingen. | 1919 | — | 5 „ | 3 mal tgl. 0,5 Ol. Chenop. für 3 Tage. Wiener Trank. | Krämpfe, Somnolenz, weite Pupillen, klonische Zuckungen, Puls kräftig, verlangsamt, Temp. 37,2. | Tod am nächsten Tage. | — |
| 24. | Derselbe. | 1919 | — | 7 „ | 3 mal tgl. 0,5 Ol. Chenop. f. 3 Tage. Abführmittel. | Schwindelgefühl, Aufschreien, Krämpfe, Bewusstlosigkeit. | do. | Hyperämie des Gehirns. |



Nach dieser kurzen tabellarischen Uebersicht mögen ausführlichere Krankengeschichten der einzelnen Fälle Platz finden, aus denen der Verlauf der Intoxikation hervorgeht.

Der erste Fall erschien im Jahre 1851 in der amerikanischen Zeitschrift „Boston and Surg. Journal". Es handelte sich dabei um ein 6jähriges Kind; ob Knabe oder Mädchen ist nicht angegeben. Die Oeldosis wurde nicht festgestellt, betrug aber wahrscheinlich weniger als 1 Unze (= 30 g). An Vergiftungssymptomen zeigte das Kind: stertoröses Atmen, kleinen, schwachen, schnellen Puls. Die Pupillen reagierten nicht auf Lichteinfall und Konvergenz. Beim Schluckversuch drohte Erstickung. Die rechte Körperhälfte machte konvulsive Bewegungen. Der Tod trat in 36 Stunden ein. Sektion fehlt.

Die drei nächsten tödlich verlaufenen Fälle sind im Jahre 1875 von W. C. Paramore beschrieben worden. Sie betrafen Kinder im Alter von sechs, drei und einem Jahre. Das älteste der Kinder bekam dreimal täglich 8 Tropfen Oleum Chenopodii für 2 Tage, das zweite dreimal täglich 6 Tropfen und das jüngste Kind dreimal täglich 4 Tropfen für dieselbe Zeit. Ein Abführmittel wurde nicht gegeben. Die Vergiftungssymptome bestanden in sämtlichen drei Fällen in Schläfrigkeit, Durst, Erbrechen und Koma. Der Tod erfolgte beim ersten Fall am 4. Tage, beim zweiten am 5. Tage und beim letzten am 8. Tage. Sämtliche drei Kinder gehörten zu derselben Familie. Auch hier ist eine Obduktion leider nicht ausgeführt worden.

Ein weiterer Fall wurdei m Jahre 1878 durch den Amerikaner J. R. Brown veröffentlicht. Ein 31 Jahre alter Mann nahmin einmaliger Dosis $1^1/_2$ Unzen = etwa 45 g Wurmsamenöl, gleichzeitig mit 30 Tropfen Terpentin. Vergiftungssymptome waren: Schwindel, Brechen, beim Gehen Schwanken wie ein Betrunkener, grosse Empfindlichkeit gegenüber dem Strassenlärm, indem das Geräusch der vorübergehenden Wagen wie Kanonendonner wiederhallte. Ohrenklingen und so starke Schwerhörigkeit, dass es unmöglich war, mit ihm zu sprechen. Fieber, psychische Störungen, Spasmen im rechten Arm, gefolgt von rechter Paralyse, Konvulsionen, Aphasie, Ikterus. Die Ausdünstungen rochen nach Wurmsamenöl. Der Tod trat am 5. Tage ein.

Der nächste Vergiftungsfall ist im Jahre 1880 durch A. C. Pole bekannt gegeben.

Einem 2 Jahre alten Mädchen wurde ein Teelöffel voll Chenopodiumöl gegeben. Kurze Zeit nachher Erbrechen. Nach einigen Stunden wurde das Kind durch den Arzt in tiefem Schlaf aufgefunden, kalter Schweiss, Puls 120, zeitweise Aufschreien. Der Atem hatte den typischen Geruch des Wurmsamenöles. Am folgenden Morgen üble Laune, Klage über Kopf- und Bauchschmerzen, mehrmals während des Tages Brechen; Stehen und Gehen nur mit Unterstützung möglich. Auf Klystier erfolgt Stuhl, der nach Wurmsamenöl roch. Am dritten Tage fiel der Mutter Schwerhörigkeit auf, die aber bereits nach einem Tage wieder zurückging.

In demselben Jahre wurden durch Alfred North drei weitere Vergiftungen publiziert. Die beiden ersten Fälle betrafen zwei Geschwister im Alter von $12^1/_2$ und 10 Jahren.

Dem $12^1/_2$jährigen, früher immer gesunden Knaben hatte der Arzt zur Abtreibung von Würmern eine Lösung verschrieben, die neben geringen Mengen von Terpentinöl und Extractum Sigelii 30,0 Oleum Chenopodii enthielt. Von dieser Mixtur nahm der Knabe in einmaliger Dosis einen grossen gehäuften Teelöffel voll, welche Menge nach der Berechnung des Autors, der den Knaben erst am 5. Tage sah, ungefähr einer Drachme (1 Drachme = 3,75 g) reinen Wurmsamenöles entsprach. Am Tage nach dem Einnehmen des Wurmmittels zeigte sich: Stirnschmerz, Brechen, Atemnot, Unmöglichkeit, die Kleider zuzuknöpfen, schwankender Gang, so dass er ohne Hilfe umgefallen wäre, heftige Ohrgeräusche und hochgradige Schwerhörigkeit. Auf beiden Seiten Perzeption der lauten Stimme nur direkt am Ohre. Sehkraft normal. Grosse Schläfrigkeit. Gehstörung schon am folgenden Tage geringer, unter



Anstrengung Aufsuchen des in der Nähe wohnenden Arztes. Nach vier Tagen wieder Verschlimmerung des Allgemeinzustandes, so dass nun der Knabe zum ersten Male im Bett bleiben musste: Somnolenz, Erweiterung der Pupillen, Puls 58, Temperatur 37,7°; Erbrechen, Bettnässen. Am 7. Tage heftige Erregungszustände, Aufschreien, Sehen von Gestalten und Führen von verworrenen Gesprächen mit Personen, die nicht im Zimmer waren, Puls 60 und Temperatur 38°. Nach 2 Wochen Heilung, dagegen Weiterbestehen des anhaltenden Ohrenklingens nur der Schwerhörigkeit: eine ziemlich laut tickende Uhr wurde rechts und in $^1/_4$ Zoll (= 0,64 cm) Entfernung gehört und links nur direkt am Ohr. Einen Monat später war die Schwerhörigkeit noch unverändert.

Die zehn Jahre alte Schwester des vorerwähnten Patienten erhielt durch die Mutter von der gleichen Lösung und angeblich in ungefähr gleicher Menge, obwohl keine Würmer nachgewiesen waren. Vergiftungssymptome: Stirnschmerz, Erbrechen, Unfähigkeit zu gehen und sich anzukleiden, Schwerhörigkeit und Ohrgeräusche. Keine Aufregungszustände und kein so schwerer komatöser Zustand. Heilung in wenigen Tagen. Die Schwerhörigkeit war aber nach zwei und vier Wochen noch vorhanden. Die Taschenuhr wurde rechts in $^3/_4$ Zoll und links in $^1/_2$ Zoll Entfernung gehört.

(Zwei weitere Kinder der gleichen Familie, ein Mädchen von sieben und ein Knabe von vier Jahren, hatten von der gleichen Lösung ohne eigentlichen Grund trinken müssen. Das Mädchen nahm auch einen Teelöffel voll, musste aber sofort nachher erbrechen, und ausser Uebelkeit stellten sich keine weiteren Symptome ein. Der Knabe hatte nach Angabe der Mutter $^1/_2$ Teelöffel der Mixtur erhalten; bei ihm blieb das Oel ohne schädliche Wirkung.)

Beim dritten Fall von North handelt es sich um einen jungen Mann, der zwei Dosen von „30 Grains" (1 Grains = 0,06 g) Oleum Chenopodii in einem Zwischenraum von drei Stunden erhielt. Er wurde im Koma gefunden, dem der Tod folgte. Weitere Angaben fehlen.

Im Jahre 1880 wird ausserdem noch von J. C. Gable ein Vergiftungsfall gemeldet, wo einem 63 Jahre alten Patienten ungefähr 1 Unze Oleum Chenopodii in geteilten Dosen an einem Tage gegeben wurden. Er zeigte folgende Vergiftungssymptdme: übermässige Perspiration, Speichelfluss, Tachykardie, erweiterte Pupillen und schnell folgendes Koma. Exitus am nächsten Tage. Die Sektion ergab keinen besonderen Befund im Magen, obgleich ein starker Oelgeruch ausströmte.

A. K. Bond berichtet im Jahre 1897 über ein dreijähriges Kind, das 10 Tropfen Oleum Chenopodii bekam, die unwirksam waren, 2 Tage später daher $^1/_2$ „Dram". Vergiftungssymptome: Erbrechen, kleine Pupillen, Schwitzen, Krampf der rechten Hand, Tachykardie, Hemmung des Urins, Rasseln in den Lungen. Tod erfolgte noch am selben Tage.

Im Jahre 1903 ist durch E. T. Ramsey ein Fall zur Veröffentlichung gekommen. Patient war 63 Jahre alt. Die Oeldosis betrug 1 Teelöffel voll. Es trat Betäubung ein, Prickeln an Händen und Füssen gefolgt von ruhigem Schlaf. 9 Stunden später war ein Erwecken nur mit Mühe möglich. Der Zustand ging schnell in Koma über. Der Tod erfolgte am selben Tage. Patient war ein geistig minderwertiger Epileptiker, der sich selbst eine Ueberdosis verabfolgte.

Die nächsten vier Vergiftungsfälle stammen von Brüning aus dem Jahre 1906.

Im ersten Fall, der zuerst von Millspauh in der amerikanischen Literatur publiziert wurde, hatte ein 30jähriger Mann $1^1/_2$ Unzen Wurmsamenöl und 30 Tropfen Terpentin getrunken. Es stellten sich darauf Unwohlsein, Schwindelgefühl und Unvermögen, geordnete Bewegungen auszuführen, ein, so dass der Kranke den Eindruck eines Trunkenen machte. Dann folgten Konvulsionen uud rechtsseitige Lähmung, unwillkürlicher Urinabgang, Nackenstarre, Ikterus und am 5. Tage im komatösen Zustande der Exitus des Patienten.

Im zweiten Falle erkrankte eine Dame sehr schwer nach Verabreichung von 2 bis 3mal 10 Tropfen Wurmsamenöl. Nähere Angaben fehlen.

In einem weiteren Falle wurden einem vierjährigen, sonst kräftigen Kinde vom Arzt gegen Askariden 6 Geloduratkapseln Wurmsamenöl der Firma H. Pohl-Schönbaum-Danzig mit je 8 Tropfen Oleum Chenopodii verordnet. Irrtümlicherweise wurden vom Apotheker Kapseln mit 16 Tropfen verabreicht. Gleich nach dem Einnehmen der ersten Kapsel erbrach das Kind, klagte über Kopfschmerzen und ziehende Schmerzen in den Waden. Trotz dieser Erscheinungen erhielt das Kind noch eine 2. Kapsel, da angenommen wurde, dass die geschilderten Symptome nicht bedenklich seien. Kurze Zeit darauf war das Kind benommen und erbrach das als Laxans hinterher gegebene Rizinusöl. Keine Diarrhoen, Pupillen intakt. Am nächsten Tage hatte sich unter tetanischen Zuckungen halbseitige Parese ausgebildet, die auch die Gesichtsmuskulatur betraf. Dabei bestand Strabismus, Puls 120—150, mittelkräftig. Lumbalpunktion: erhöhter Druck, im Punktat vereinzelte Lymphozyten. Die vom Hausarzt gestellte Diagnose „zerebrale Kinderlähmung" wurde von einem Konsiliarius bestätigt. Nach 2 Tagen Exitus. Keine Obduktion.

Der vierte, von Brüning mitgeteilte Fall spielte sich folgendermassen ab:

Ein Arzt, dem das Wurmsamendöl unbekannt war, nahm eine Geloduratkapsel mit Oleum Chenopodii gtt. 16 mit Menthol. Er schreibt dann selbst folgendes: „Danach wurde mir hundeelend. Kolossale Benommenheit wechselte mit Schüttelfrost derart, dass ich hätte in den heissen Ofen kriechen mögen. Am zweiten Tage war mir wohler bis abends, als ich einige Glas Bier trank. Bei Tisch packte mich ein Schüttelfrost, dass ich gleich nach Hause gehen musste. Noch aber dachte ich immer noch nicht an das Oleum chenopodii. Am nächsten Tage sollte mich das Tierexperiment belehren. Ich gab eine Kapsel meinem kerngesunden, kräftigen wurmfreien Terrier. Derselbe erbrach nach 35 Minuten. Dieses Erbrechen wiederholte sich derartig oft, dass sich das Tier in Schmerzen wand. Dazu beobachtete ich eine leichte Lähmung der Hinterhand. Sein mittägliches Futter nahm er nur auf Zureden, um es nach 5 Minuten zu erbrechen. Dann muss er rasende Kopfschmerzen gehabt haben, denn der Hund bohrte sich mit dem Schädel direkt in die Erde. Neben grosser Apathie herrschte grosse Unruhe vor, ähnlich wie es mir ergangen war. Leider hört das Tier nichts mehr, und auch sein Geruchsinn ist stark herabgesetzt. Ich selbst habe auch Ohrenschmerzen gehabt und fibrilläre Zuckungen im Gebiete das Fazialisastes."

Der im Jahre 1915 von Ocker berichtete Fall betraf einen 6jährigen Knaben, der 4 Tage lang morgens und abends 6 Tropfen amerikanisches Wurmsamenöl erhielt, am letzten Abend 7 Tropfen. Am nächsten Abend trat Erbrechen ein, ebenso am darauf folgenden Morgen. Er wurde vom Arzt in tiefem Dämmerzustande gefunden, reagierte auf keinerlei Anrufen, vermochte nicht zu schlucken, so dass eingeflösstes Wasser an den Mundwinkeln wieder herausfloss. Die Reflexe waren erhalten. Bei Nadelstichen auf der Wange macht er mit der Hand reflektorische Abwehrbewegungen. Fusssohlenreflexe und Bauchreflexe waren erhalten. Die Pupillen beiderseits gleich und mittelweit, reagierten prompt auf Lichteinfall. Die Temperatur betrug 37,2 im After, der Urin war frei von Eiweiss und Zucker. Der Puls war gut, 88 in der Minute. Es wurde versucht, durch Klystiere eine Darmentleerung herbeizuführen, die auch erfolgte. Am Nachmittage trat der Tod ein. Eine Leichenöffnung wurde verweigert.

Im nächsten Jahre 1916 erschien eine Veröffentlichung von Coutant, nach der sich schwere Vergiftungserscheinungen zeigten bei einem 31 Jahre alten anämischen Manne mit Malaria und Hakenwurmkrankheit nach 2 Dosen Wurmsamenöl von je 10 Minims, die in einem Abstand von 24 Stunden verabreicht wurden, also schon nach total 20 Minims = zweimal 0,65 g; Patient war 2 Wochen bettlägerig und wurde wieder gesund.



Die neuesten Berichte über Vergiftungen sind in den Arbeiten von E. Oppikofer und P. Ryhiner aus dem Jahre 1919 enthalten. Oppikofer teilt folgendes mit:

31 Jahre alte Frau nahm am 20. Dezember 1917 morgens $6^1/_2$ Uhr in nüchternem Zustande 20 g Wurmsamenöl, ohne eine Abführmittel hinterher folgen zu lassen. 2 Stunden nach der Einnahme traten Kopfschmerzen, Uebelkeit, Zittern am ganzen Körper und heftiger Schwindel auf, so dass sie wie eine Betrunkene taumelte. Als sie wegen Erbrechens den Abort aufsuchte, fiel sie zu Boden und konnte sich nur mit Mühe erheben. Jetzt telephonierte sie der Hausfrau und konnte konstatieren, dass sie (also bereits 2—3 Stunden nach der Einnahme des Wurmsamenöles) wegen heftiger Ohrgeräusche Mühe hatte, das Gespräch zu verstehen. Sie legte sich zu Bett und schlief ununterbrochen von morgens 10 Uhr bis abends 10 Uhr. Erst am folgenden Morgen, 24 Stunden nach der Einnahme des Wurmsamenöles wurde der Arzt gerufen; dieser konnte konstatieren, dass auch sogar in die Ohren geschrieene Worte nicht gehört wurden. Patientin, die bei klarem Bewusstsein war und die niedergeschriebenen Fragen sofort verstand, klagte ausser über Taubheit und anhaltende Ohgeräusche immer noch über Schwindel, der so stark war, dass sie nicht aufstehen konnte; sobald der Kopf gehoben oder nur die Körperlage geändert wurde, traten sofort heftiger Schwindel und Brechreiz auf, und drehten sich die Gegenstände des Zimmers. Die letzteren konnte Patientin auch bei Ruhelage des Körpers nur undeutlich erkennen, und das Lesen war nur schwer möglich, da beständig ein Nebel vor den Augen lag. Krämpfe oder Lähmungen bestanden nicht.

Drei Tage nach der Vergiftung sah Patientin wieder klar und konnte auch laut ins Ohr geschriene Worte verstehen, auch der Schwindel war nach drei Tagen geringer. Elf Tage musste Patientin im Bett bleiben und konnte erst nach 14 Tagen leichte Arbeit verrichten. Die Ohrgeräusche, einem Bienenschwarm, Wasserfall, Glockengeläute ähnlich, störten auch fernerhin zeitweise die Nachtruhe. Patientin, aus gesunder Familie stammend, erinnert sich keiner früheren Allgemeinerkrankung. Das Gehör war bis zu dem Unfall auf beiden Ohren fein, und Ohrgeräusche hatten früher nicht bestanden. Fälle von Schwerhörigkeit sind in der Familie unbekannt. Einen Monat nach der Vergiftung ist die beiderseitige Schwerhörigkeit immer noch hochgradig, und die Ohrgeräusche sind noch belästigend und anhaltend. Fünf Monate nach der Vergiftung wird Flüstersprache direkt am Ohre gehört. Die Ohrgeräusche sind auf beiden Seiten noch kontinuierlich und namentlich in der Nacht lästig, so dass Patientin dadurch manchmal im Schlafe gestört wird.

Ryhiner bringt drei Vergiftungsfälle bei Kindern, die in der Kinder-Poliklinik in Zürich in Behandlung waren.

Der erste Fall betrifft ein $2^1/_2$jähriges Mädchen. Familienanamnese ohne Besonderheiten. War nie krank ausser Pertussis. Im Mai 1916 erkrankte es an Bauchweh und dünnen Stühlen und zweimal ging ein Spulwurm ab. Infolge der häufigen Diarrhöen, die sich im Herbst 1916 wieder einstellten, kam das Mädchen sehr herunter, und der konsultierte Arzt riet zu einer Wurmkur.

Patientin bekam am 28. 11. 3mal 5 Tropfen Oleum Chenopodii je mit einer Stunde Intervall, zwei Stunden nach den letzten Tropfen ein Esslöffel Rizinus. Dies wurde 2 Tage hintereinander gegeben. Es gingen 16 Würmer ab innerhalb 4 Tagen, doch klagte das Kind nachher noch über Bauchweh. Deshalb wurde 8 Tage später die Wurmkur wiederholt; das Mädchen bekam am 8. und 9. 12. je 2mal 8 Tropfen Oleum Chenopodii, nachher 2 Esslöffel Rizinus. Das Kind war nachher recht matt; zeigte aber keine besorgniserregenden Symptome, es machte am 12. noch einen Spaziergang. Es ging nach der Kur Stuhl, aber kein Wurm mehr ab. Erst am 12. 12. trat einmaliges Erbrechen auf, abends um 10 Uhr fing das Kind, das sich um 7 Uhr schlafen gelegt hatte, plötzlich laut an zu schreien, hatte die Augen halb offen, war



ganz schlaff, brach mehrmals, antwortete nicht auf Anruf. Dann begann es mit dem linken Arm und mit den Augen zu zucken. Dauer etwa 10 Minuten. Der gerufene Arzt ordnete sofortige Ueberführung in die Klinik an.

Eintrittsbefund: Gut entwickeltes Mädchen in ordentlichem Ernährungszustand. Liegt schlaff da. Zeitweise ganz leichte klonische Zuckungen in der rechten Hand. Auf Anrufen öffnet das Kind für einen Moment die Augen etwas. Blickrichtung fast immer nach rechts, leichter horizontaler Nystagmus.

Gewebsturgor stark vermindert. Zunge feucht, ohne Belag. Augen klar. Ohren und Nase frei. Atmung ruhig, regelmässig. Lungen ohne Besonderheit. Puls regelmässig, gut gefüllt und gespannt, um 150. Abdomen weich, etwas eingesunken, nicht druckempfindlich, Leber und Milz nicht fühlbar.

Nervensystem: Patientin ist ziemlich stark, aber nicht vollständig benommen. Keine Nackenstarre, kein Kernig. Pupillen gleich weit, Reaktion sehr gering und träge. Patellarreflexe: links kaum auslösbar, rechts lebhaft. Leichte Parese des linken Fazialis, Temperatur 38.

12. 12.: Klonische Zuckungen, namentlich im rechten Arm; immer mehr oder weniger benommen, meldet sich zum Wasserlassen. Reagiert aber nicht deutlich auf Anruf, gibt die Hand nicht. Blick fast immer nach rechts gerichtet, mehrmals Anfälle von klonischen Zuckungen im rechten Arm und in der rechten Gesichtshälfte. Dauer jeweils einige Minuten. Trinkt sehr schlecht, behält Klysmen gut, wechselt auffallend häufig und stark die Farbe. Augenhintergrund ohne Besonderheiten. Blut 19950 weisse Blutkörperchen, hauptsächlich polynukleäre Leukozyten, Temperatur um 38,5.

13. 12.: Immer noch benommen, Zuckungen nur mehr sehr leicht in der rechten Hand. Mehrmals heftiges Aufschreien. Augen immer nach rechts gerichtet, horizontaler Nystagmus, Puls ordentlich, zeitweise etwas unregelmässig. Temperatur um 39,5. Lumbalpunktion: Druck normal. Liquor klar, 1 Zelle pro cmm, Eiweiss: $^{1}/_{8}$ Strich Nissl.

14. und 15. 12.: Scheint weniger benommen, gibt aber keine Antwort auf Fragen; Patellarreflexe beiderseits +, keine Zuckungen mehr. Temperatur zwischen 38,5—37,2.

16. 12.: Am Morgen wieder ein Anfall mit Bewusstlosigkeit, Krämpfe im Gesicht und im linken Arm (Dauer 8 Minuten). Dann Schlaf eine Stunde.

Hierauf war das Kind wieder munter und vollkommen klar. Temperatur abends 39,4.

20. 12.: Keine weiteren Anfälle mehr, gibt gut Antwort und ist jetzt vollständig klar. Pupillenreaktion prompt, Patellarreflex +, keine Fazialisparese mehr.

Am 30. 12. geheilt entlassen.

Fall II berichtet über Vergiftung bei einem 7jährigen Mädchen. Familienanamnese ohne Besonderseiten. Ausser Diphtherie und Keuchhusten war das Kind nie krank, doch war es immer etwas schwächlich und litt seit Jahren an Verstopfung. Am 20. 1. 1919 bekam das Kind nach Vorschrift des Arztes drei Glutoidkapseln der Firma Hausmann zu je 10 Tropfen Oleum Chenopodii mit je einer Stunde Intervall, zwei Stunden nach der letzten Dose vier Kapseln Rizinusöl zu nicht ganz 1 g. Eine Stunde später erbrach Patientin erst wässerige Flüssigkeit, dann mehr ölige Massen; dabei klagte sie über grosse Uebelkeit und Schwindel und war sehr schläfrig; kein Stuhl, aber noch mehrmals Erbrechen tagsüber. In der Nacht schlief sie ununterbrochen.

Am 21. 1. 1919 wurde die Kur wie tags zuvor wiederholt. Diesmal trat kein Erbrechen ein. Patientin schlief bis nachmittags 3 Uhr, nahm dann etwas Nahrung zu sich, die nach $^{1}/_{4}$ Stunde wieder erbrochen wurde. Von da an wieder ununterbrochener tiefer Schlaf bis zum Morgen des 22. 1. Das Kind genoss etwas Nahrung, die bei ihm blieb und verfiel dann gleich wieder in Schlaf. Am Mittag wieder Er-



brechen, das Kind lag wie bewusstlos mit halbgeöffneten Augen da und jammerte etwas. Kein Stuhlgang. Hierauf wurde der Arzt gerufen, der eine Intoxikation annahm und einen hohen Einlauf mit mehreren Litern Wasser machte. Es entleerte sich zunächst ein gut faustgrosser Knoten Stuhl von Askariden durchzogen, hierauf dünner Stuhl mit grossen Schleimfetzen. Stuhl und Erbrochenes sollen nach Oleum Chenopodii gerochen haben. Seit dem 21. 1. liess das Kind auch keinen Urin mehr. Auf Antrag des Arztes wurde das Kind gleich nach dessen Besuch in die Klinik gebracht am 22. 1. 4 Uhr p. m.

Eintrittsbefund: Auffallend blasses, für sein Alter grosses und kräftig gebautes Mädchen in gutem Ernährungszustand. Kind ist vollständig benommen, reagiert nicht auf Anruf, nur auf Klemmen der Haut schreit es etwas. Kornealreflex erloschen, Pupillen mittelweit, reagieren auf Lichteinfall etwas träge. Der Blick ist meistens stark nach links gerichtet, es besteht etwas Nystagmus horizontalis. Zunge dick weiss belegt, Follikel der Zungenbasis sehr gross; stark prominente und zerklüftete Tonsillen, die sich in der Mitte beinahe berühren ohne akute Rötung. Keine Struma. Thorax kräftig gewölbt, symmetrisch.

Lungen ohne Besonderheiten. Atmung nicht ganz regelmässig ohne besonderen Typus. Herz ohne Besonderheiten. Puls ordentlich, voll und kräftig, regelmässig. Abdomen stark eingesunken, weich, Därme vollständig leer. Promontorium leicht palpabel. Leber und Milz nicht vergrössert. Blase beinahe leer. Sämtliche oberflächlichen wie tiefen Reflexe sind vollständig erloschen. Beim Schreien wird der Mund etwas mehr nach rechts verzogen, die linke Gesichtshälfte zeigt verstrichene Falten und weniger Runzelbildung. — Temperatur rektal 37°. — Sofort nach Eintritt gründliche Magenspülung und hoher Einlauf in Knieellenbogenlage. In der Spülflüssigkeit des Magens nur einige spärliche Schleimfetzen, in der Darmspülflüssigkeit einige grosse schleimige Fetzen. Beides riecht nicht nach Ol. Chenopodii. Kochsalzinfusion. 300 ccm subkutan. Tropfklystier wurde gehalten. Kurz nach dem Einlauf erscheint das Kind etwas klarer. Es jammert mehr. Hört auch, wenn man zu ihm etwas sagt und blickt dann den Sprechenden kurz an, wie wenn es etwas antworten wollte.

Gegen 11 Uhr nachts erfolgt ein erster Anfall von klonischen Zuckungen der rechten Gesichtshälfte und der rechten Seite. Diese Anfälle treten im Laufe der Nacht alle paar Stunden wieder auf, gegen Morgen zu häufiger. Gegen 6 Uhr früh wird das Kind nach einem Anfall plötzlich tief dunkelblau zyanotisch, die Atmung wird unregelmässig, schnappend und beginnt auszusetzen. Der Puls ist klein, frequent. Bald tritt vollständige Apnoe ein, der Herzschlag ist noch hörbar. Es wird einige Zeit künstliche Atmung versucht, doch wird die Herztätigkeit immer geringer und es tritt innerhalb weniger Stunden Exitus ein.

Autopsie: Diagnose: Intoxicatio olei chenopodii. Status thymolymphaticus. Hyperplasia agmin. Peyeri et folliculorum. Enteritis haemorrhagica. Hypoplasia glandul. suprarenalium. Hypertrophia cerebri.

Bei Durchschneidung der Venen am Hals fliesst sehr viel dunkelkirschrotes (flüssiges) Blut ab. Thymusdrüse 6 cm lang, 3,5 cm breit. Herz etwas grösser als die Faust der Leiche. Rechte Kammer ausgedehnt, ebenso wie der rechte Vorhof mit dunkelkirschrotem flüssigem Blut gefüllt. Linke Kammer fest zusammengezogen. Mandeln weit hervorragend 18 : 10 : 12 und 15 : 11 : 10 cm gross. Follikel am Zungengrund deutlich entwickelt. Milz misst 10,5 : 4 : 2 cm. In der roten Pulpa treten die sehr grossen Follikel ungewöhnlich deutlich hervor. Speiseröhre ohne Besonderheiten. Magenschleimhaut im ganzen blass, im Pylorus teils höckerig, indem hier linsengrosse Knötchen über die Umgebung hervorragen. Der Fundusteil des Magens ist mehr gerötet als die übrigen Abschnitte. Harnblase enthält etwa 100 ccm eines dünnflüssigen aromatisch riechenden Urins, leicht trübe, enthält Spur Eiweiss mit einigen gekörnten Zylindern, keinen Zucker.





Im Dickdarm stinkender, von Schleim durchsetzter Inhalt. Schleimhaut blass, stark gefaltet, vollständig reizlos. Es besteht ein Uterus dextrocornis. Nebenniere klein, Rinde schmal, aber fetthaltig. Nieren beiderseitig sehr blutreich, blaurot, aussen wie auf der Schnittfläche. Leber blaurot gefärbt 21 : 13 : 5 cm. Schnittfläche fast glatt, Läppchen nicht zu erkennen. Der Dünndarm auf weite Strecken fast leer. Jm Gekröse zahlreiche Lymphdrüsen, teils rot, teils graurot gefärbt. Durch das ganze Gekröse hindurch sind diese Drüsen auffallend. Das Zökum ebenfalls blass, Schleimhaut glatt. Die Peyer'schen Haufen stark geschwollen, ebenfalls die Lymphknötchen.

Schwellung am stärksten bei der Klappe; weiter oben nimmt die Schwellung ab. Immerhin fallen auch hier in der grauroten Schleimhaut die geröteten Follikel und Häufchen auf. Die Schleimhaut ist mit schleimigen Massen belegt. Im oberen Teil des Dünndarmes sind die Schleimhautfalten stark gerötet, am obersten Teil wieder nicht mehr. Schädel: harte Hirnhaut stark gespannt, Oberfläche des Gehirns verhältnismässig abgeplattet, blass; die Adern relativ wenig gefüllt. Rindensubstanz schön rosig. Konsistenz wenig fest, gleichmässig.

Fall III betraf einen 2jährigen Knaben, der an schwerer Anämie und hämorrhagischer Diathese litt (Hgb 22 pCt., Erythrozyten 652000). War schon mit 6 Monaten mit den Erscheinungen von Pachymeningitis haemorrhagica interna im Spital gewesen. Der Knabe bekommt aus grobem Versehen statt 2mal 5 Tropfen 2mal 5 g Oleum Chenopodii. Kurz nach der Einnahme der zweiten Dosis 7 Uhr morgens Jammern, Unruhe, Blässe, dann auffallend schnappende Atmung, Bewusstlosigkeit, klonisch-tonische Krämpfe in den oberen Extremitäten, Pupillen sehr weit, reaktionslos, Kornealreflex erloschen. Puls 96, gut fühlbar.

Magenspülungen und Einläufe fördern stark nach Oleum Chenopodii riechende Massen hervor. Auch die Atemluft riecht deutlich nach dem Oel. Trotz Kampfer, Koffein, Adrenalin, Digalen, intravenösem Ringerinfus mit Adrenalin, Kochsalzinfusionen, Sauerstoff, heissem Bad bleibt der Zustand unverändert. Absolute Anurie. Nachmittags grobes Trachealrasseln und Entleerung von etwas blutigem, schaumigem Schleim durch Mund und Nase. Keine nachweisbare Lungenblähung, Oedem im Gesicht. Gegen Abend wird der Puls plötzlich schwächer, weich, klein und frequent, auf Kampfer und Digalen keine Erholung. Kurz darauf Exitus unter Atemstillstand bei noch schlagendem Herzen.

Die Autopsie ergab sehr schwere Veränderungen der Hirnhäute im Sinne einer Pachymeningitis haemorrhagica interna, daneben noch Blutungen in fast allen Organen, Veränderungen, die auf hämorrhagische Diathese zurückgeführt werden müssen. Im Dünndarm ein Konglomerat von 7 noch lebenden Askariden.

Zum Schluss sind noch zwei Fälle zu erörtern, die ich Herrn Professor Selter-Solingen zu verdanken habe, der in liebenswürdiger Weise Herrn Professor Brüning die beiden Krankengeschichten zusandte. Beide Fälle stammen aus dem Jahre 1906 und befanden sich in ambulanter Behandlung.

Fall I war ein 5jähriger Knabe, der über Leibschmerz, Frieren, Kopfschmerz, zuweilen Durchfall klagt. Der Appetit ist mangelhaft. Patient ist ein ziemlich gut gebauter Knabe von 19,2 Kilo. Leber ist etwas vergrössert. Sonst kein Befund. Stuhl ist knollig beziehungsweise strangförmig, darin Askarideneier.

Therapie: 3mal täglich 0,5 Oleum Chenopodii für 3 Tage. Wiener Trank.

Die Mutter gab im Laufe von $2^1/_2$ Tag etwa 2,5 g Oleum Chenopodii. Nach der letzten Dosis von 0,5 g viel Kopfschmerz, Mattigkeit. Stuhl ist während der ganzen Zeit nicht erfolgt, nur ganz wenig auf kleine Klysmen von etwa 100 g Wasser. Am Abend des nächsten Tages Krämpfe. Der Knabe wird somnolent, weite Pupillen, wird vom Arzt fast reaktionslos vorgefunden. Einige klonische Zuckungen; Puls kräftig, verlangsamt. Temperatur 37,2. Klysmen befördern wenig stinkende Stuhlmassen. Abends spät erfolgt Exitus.



Der zweite Fall, ein 7jähriges Mädchen, hat viel Kopfschmerz, zuweilen Erbrechen, Uebelkeit und zwar zu den verschiedensten Tageszeiten, Leibschmerz öfters am Tage. Sonst nie krank gewesen.

Untersuchung ergibt wohlproportioniertes Kind von 18,3 Kilo ohne physikalischen Befund. Puls 120, regelmässig. Temperatur 37,6. Stuhl: zum Teil gebunden, zum Teil breiig, saure Reaktion. Mikroskopisch: reichlich Hefe, Stärkereste, Askarideneier.

Therapie: Oleum Chenopodii dreimal täglich 0,5 g für 3 Tage. Abführmittel.

Am letzten Tage der Kur Klagen über Schwindelgefühl, nachts Aufschreien, Krämpfe, Bewusstlosigkeit. Am nächsten Tage nachmittags Exitus. Der Stuhl war während der Kur nicht flott, am letzten Tage überhaupt nicht erfolgt. Autopsie ergibt starke Hyperämie des Hirns; sonst kein Befund.

Die allgemeinen Symptome der meisten beschriebenen Vergiftungsfälle sind ungefähr die gleichen, die man vielleicht für die Vergiftung mit Wurmsamenöl als typisch ansehen könnte: in leichten Fällen Kopfschmerz, Brechreiz, Erbrechen, Schwindelgefühl, Ohrgeräusche, Schwerhörigkeit, in schwereren Fällen im vorgerückteren Stadium Fieber, beschleunigter und unregelmässiger Puls, Dyspnoe, Somnolenz, Bewusstlosigkeit, Pupillen reagieren nicht auf Lichteinfall und Konvergenz, Lähmungen und tiefes Koma, dem der Tod folgt.

Ueberblicken wir nunmehr noch einmal die im vorigen ausführlich mitgeteilten Fälle von Vergiftung mit Oleum Chenopodii anthelminthici, so ergibt sich, dass

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 9 | Fälle Erwachsene betrafen | (37 pCt.) | mit 5 Todesfällen | = 55 pCt. |
| 15 | „ Kinder „ | (63 „ ) | „ 11 „ | = 73 „ |

Von den Kindern standen:

| | | | |
|---|---|---|---|
| im Alter bis zu 5 Jahren | 8 | mit 6 Todesfällen | = 75 pCt. |
| „ „ von 6—10 „ | 5 | „ 4 „ | = 80 „ |
| „ „ „ 11—14 „ | 2 | „ 1 „ | = 50 „ |

Die Gesamtzahl der tödlichen Vergiftungen bei Kindern mit 73 pCt. würde also um 7 pCt. hinter den von Brüning gefundenen zurückbleiben.

Die vorstehenden Fälle geben nun weiterhin Veranlassung, nach der Ursache der Vergiftung mit Oleum Chenopodii zu forschen. Es spielen dabei anscheinend verschiedene Momente eine Rolle:

I. Eine allzu hohe Dosis des Mittels,
II. unzweckmässige Durchführung der Wurmkur
  1. bei an noch anderen Krankheiten leidenden Personen,
  2. Verabfolgung des Wurmsamenöles im Gemisch mit anderen ätherischen Oelen,
  3. Verabfolgung des Mittels ohne Abführmittel.
III. Idiosynkrasie.
IV. Fälschungen.

Betrachten wir zunächst einmal die Dosis, welche in den meisten der Fälle verabreicht wurde. Brüning, dem wir im wesentlichen die Wiedereinführung des Wurmsamenöles als Mittel gegen Askaridiasis in Deutschland verdanken, hat sich mehrfach über die Dosierung des Mittels ausgesprochen und betont nochmals ausdrücklich in seiner letzten Arbeit, dass eine Spulwurmkur mit Oleum Chenopodii folgendermassen bei Kindern

durchgeführt werden soll: Nüchtern oder nach kleinem ersten Frühstück um 7 Uhr (eine Tasse Milch oder Milchkaffee mit einer Semmel oder Butterbrot). Um 8 und 9 Uhr je so viele Tropfen Oleum Chenopodii als das Kind Jahre zählt, jedoch nicht über 10 Tropfen pro Dosis, und zwar auf ein Stückchen Zucker oder in Milch verrührt. Um 11 Uhr ein reichlich bemessenes Abführmittel, am besten 10—20—30 g Rizinusöl je nach dem Alter des Kindes, oder eine entsprechende Dosis Pulv. Liquirit. comp. oder Pulv. Magnes. c. Rheo. Erfolgt auf diese Weise bis um 2 Uhr nachmittags keine ordentliche Stuhlentleerung, so wird eine entsprechende Menge des Laxans noch einmal verabreicht.

Gegenüber dieser von Brüning angegebenen Dosierung sehen wir dagegen in einer ganzen Anzahl der beschriebenen Vergiftungsfälle eine erhebliche Ueberschreitung dieser Dosis.

Wurde doch bei dem 1. Falle (siehe Tab. Nr. 1) ungefähr 1 Unze (= 30 g), im 5. Falle 1½ Unzen einmalig (= 45 g), im 6. Falle 1 Teelöffel voll, im Fall 7 und 8 3,9 g, im 9. Falle 1 Unze für 1 Tag, im 10. Falle 2 Dosen von „30 Grains" (1 Grain = 0,06 g) mit 3stündigem Zwischenraum, im 11. Falle 10 Tropfen und 2 Tage später ½ „dram" einem 3jährigen Patienten, im Falle 12 1 Teelöffel voll, im Falle 13 1½ Unzen Wurmsamenöl und 30 Tropfen Terpentin, im Falle 15 einem 4jährigen Kinde 2 Geloduratkapseln zu 10 Tropten, im Fall Oppikofer 20 g Oleum Chenopodii und im 22. Falle zweimal 5 g Oleum Chenopodii einem 2jährigen Kinde verabreicht.

Im ersten Falle war das Oel von einem Wanderquacksalber nach den Berichten von Levy verabfolgt worden ohne Angabe der Dosis, so dass Patient nach seinem Ermessen diese erhebliche Menge zu sich nahm.

Im Fall 12 war Patient ein minderwertiger Epileptiker, der sich selbst eine Ueberdosis verabreichte.

Im Fall 15 wurden irrtümlicherweise vom Apotheker Geloduratkapseln zu 16 Tropfen anstatt, wie vom Arzt verordnet, mit 8 Tropfen verabreicht.

Im Fall Oppikofer nahm die Patientin aus eigenem Antrieb 20 g Wurmsamenöl.

Im Fall 22 bekam ein 2jähriges Kind aus grobem Versehen zweimal 5 g anstatt zweimal 5 Tropfen Wurmsamenöl.

Im Fall 17, in dem zweimal täglich 6 Tropfen für 4 Tage verordnet waren, schreibt Ocker von den bittersten Selbstvorwürfen der Mutter, den Tod ihres Kindes verschuldet zu haben, so dass man auch hier mit der Verabreichung einer grösseren Dosis von seiten der Mutter rechnen muss als verordnet war.

In den drei von Paramore berichteten Fällen (Fall 2, 3 und 4) trat allerdings der Tod bei drei Gliedern derselben Familie ein nach der Darreichung von Dosen, die scheinbar innerhalb der normalen Grenzen lagen. Es ist hier vielleicht die Schwierigkeit in Rechnung zu ziehen, welche Personen, die an Tropfeneinnehmen nicht gewohnt sind, in der genauen Verteilung der Tropfen haben, so dass die Möglichkeit besteht, dass diese Kinder ebenfalls mehr genommen haben als gedacht und beabsichtigt war.



Als zweite Ursache für die Vergiftung mit Wurmsamenöl ist die unzweckmässige Durchführung der Wurmkur in Betracht zu ziehen, z. B. bei Personen, die noch an anderen Krankheiten ausser an Würmern litten.

Ueber einen solchen Fall (Tab. Fall 18) berichtet Coutant. Es handelt sich um einen durch Malaria und Hakenwurmkrankheit geschwächten Patienten, dessen Organismus vielleicht infolgedessen eine grössere Empfänglichkeit für die Giftwirkung des Wurmsamenöles darbot.

Dasselbe muss in einem der Fälle von Ryhiner (Tab. Fall 21) angenommen werden, wo bei dem Kinde ein Status thymicolymphaticus gefunden wurde, eine Affektion, welche an und für sich schon eine gewisse Minderwertigkeit des ganzen Organismus bedeutet, wie aus der Literatur der sogenannten plötzlichen Todesfälle zur Genüge hervorgeht.

In den Fällen von Brown und Millspauh, wo das Wurmsamenöl mit Terpentinöl gegeben wurde, könnte man ausser an Ueberdosis an eine durch die Kombination mit anderen ätherischen Oelen bedingte veränderte (giftigere?) Wirkung des Wurmsamenöles denken, was näher zu untersuchen hier leider nicht möglich ist.

Ein bedeutsames Moment, von dem ausser im Falle 15 und den von Ryhiner und Selter berichteten Fällen überhaupt nicht die Rede ist, ist das fehlende Abführmittel. Spielt doch ein prompter Stuhlgang schon nach Brüning's ersten Mitteilungen die Hauptrolle bei der ganzen Kur mit Oleum Chenopodii. In den von Selter beschriebenen Fällen, wo der Tod bei zwei Kindern von 5 und 7 Jahren nach nicht allzu hoher Dosis Wurmsamenöl eintrat, trägt sicher die bestehende Obstipation, die in beiden Fällen trotz des gegebenen Abführmittels besonders auffallend war, die Hauptschuld an der Intoxikation. Ein unnötig langer Kontakt des Oeles mit der Darmschleimhaut ruft Reizungen derselben hervor. Bei akuter Vergiftung der Versuchstiere fanden sich nämlich nach Brüning's Untersuchungen in der Dünndarmschleimhaut hyperämische Stellen und kleine Blutaustritte. Diesen Befund konnte auch Ryhiner in zwei seiner beschriebenen Fälle erheben. In den anderen in der Literatur angegebenen Sektionsbefunden war ausser starkem Geruch der Eingeweide nach Wurmsamenöl und Hyperämie des Gehirns kein weiterer Befund, der auf eine Schädigung durch Oleum Chenopodii hindeutete.

Als dritte Ursache für die Vergiftung mit Wurmsamenöl kommt Idiosynkrasie in Betracht. Im Fall 20, wo trotz guten Stuhlgangs Vergiftungserscheinungen auftraten, und auch im Falle 14 und 16, wo nur geringe Dosen genommen wurden, muss man mit dieser Möglichkeit rechnen.

Ausser den angegebenen Momenten für eine Vergiftung, wie Ueberdosis, unzweckmässige Anwendung, Idiosynkrasie bleibt noch die Möglichkeit einer Fälschung übrig, obgleich in den vorstehenden Fällen eine solche nicht bekannt ist.

Prof. Cloetta fand zwar bei dem von Ryhiner verwandten Wurmmittel, das von der Firma Hausmann geliefert war, dass es in der Zusammensetzung nicht ganz mit den amerikanischen Angaben überein-



stimmte. Bei der Vakuumdestillation erhielt er eine erste Portion, die farblos war und angenehmer roch als die zweite. Diese erste Fraktion ist nach den amerikanischen Untersuchungen bei Hunden weniger giftig, soll aber bei diesen Tieren doch gut therapeutisch wirken. Nach prozentualer Zusammensetzung enthielt dieses von Hausmann gelieferte Oel viel weniger von der leicht destillierenden Substanz und mehr von der schwereren (giftigeren) als dies in den amerikanischen Berichten die Regel ist. Die schwere Fraktion machte hier 60 pCt. aus, während sie nur 25 pCt. ausmachen sollte. Von einer direkten Fälschung kann aber in diesem Falle nicht die Rede sein.

Dass trotzdem auch derartige Präparate existieren, zeigen die Berichte der Firma Schimmel & Co. in Miltitz bei Leipzig.

Im Jahresbericht 1913 der genannten Firma wird ein Präparat von Chenopodiumöl erwähnt, das sich stark mit Cineol verfälscht erwies. „Seine Konstanten waren: $d_{15^0}$ 0,9571, $\alpha_D$ —2° 49′, $n_D$ 20° 1,46856, S. Z. 0, E. Z. 3,7 löslich in 1,8 Vol. und m. 70 proz. Alkohol.“ Das Oel war schon dadurch verdächtig, dass bei einer zu niedrigen Dichte die Löslichkeit ausnahmsweise gut war, während leichte Oele sonst gerade durch schlechte Löslichkeit ausgezeichnet sind. Ausserdem ist die Drehung, die normalerweise zwischen —4° und —8° 50′ liegt, hier auffallend schwach. Zur näheren Untersuchung wurde das Oel der fraktionierten Destillation unterworfen, und zwar unter vermindertem Druck, um einer Zersetzung des Askaridols vorzubeugen. Während bei einem zum Vergleich herangezogenen guten Oel 20 pCt. zwischen 40 und 48° (3—4 mm) siedeten, betrug diese Fraktion bei dem verfälschten Oel 50 pCt. Durch mehrfache Destillation erhielt man eine reichliche Menge (etwa 25 pCt.) von Eukalyptol. Im Jahre 1915 wurden von derselben Firma Fälschungen festgestellt, die Eukalyptusöl und Anisöl enthielten.

Ein Bericht vom Jahre 1916 lautet:

„Schon am Geruch und Geschmack liess sich erkennen, dass die Produkte von Chenopodiumöl grundverschieden waren, ausserdem wichen sie auch in ihren Konstanten ab:

| | $d_{15^0}$ | $\alpha_D$ | |
|---|---|---|---|
| Oel I . . . . . | 0,9262 | 3° 21′ | Löslichkeit in 70 proz. Alkohol, nicht löslich in 10 Vol. |
| Oel II . . . . | 0,9424 | 1° 14′ | löslich in 2,3 und m. Vol. |
| Oel III . . . . | 0,9616 | 2° 25′ | löslich in etwa 2 und m. Vol. |

Spezifisches Gewicht und Drehung sind zu niedrig und die Löslichkeit bei Oel I ungenügend, bei den beiden anderen ganz ausnahmsweise gut. Charakteristische Bestandteile des echten Chenopodiumöls waren bei I und II gar nicht, bei III kaum nachweisbar, dagegen enthielten alle drei Oele erhebliche Mengen Eukalyptol (bis zu 40° bis 50 pCt.), das als feste Resorzinverbindung abgeschieden wurde. In Muster II und III konnte ausserdem Anethol nachgewiesen werden und bei I deutete der Geruch auf die Anwesenheit von Menthol hin. Alle diese Verbindungen kommen nun im echten Chenopodiumöl überhaupt nicht vor, so dass hier lediglich Mischungen vorliegen, von denen die eine etwas mit Chenopodiumöl aufgeputzt ist.“



Im Jahre 1917 der Firma zur Begutachtung eingeschickte Surrogate des amerikanischen Wurmsamenöles waren gleichfalls minderwertig. Ihre Bestandteile waren: Eukalyptol, Anethol, Menthol und anscheinend Amylazetat.

Ein als „Oleum Chenopodii artificiale“ in den Handel gebrachtes Präparat verhielt sich folgendermassen: $d_{15^0}$ 0,9536, $\alpha_D$ —3° 18′, E. Z. 156,8, löslich in 1,7 Vol. 70proz. und in 0,5 Vol. 80proz. Alkohol, auf weiteren Zusatz von Lösungsmitteln starke Opaleszenz. Von den Konstanten fällt die enorm hohe Esterzahl auf. Das Oel bestand aus Eukalyptol, Amethol und einem Ester, vermutlich Amylazetat.

Ein im Jahresberichte 1918 erwähntes Produkt, das als echtes Chenopodiumöl ausgegeben wurde, zeigte folgende Konstanten: „$d_{15^0}$ 0,9534, $\alpha_D$ —3°, S. Z. 0,9, E. Z. 154,0, löslich in 2 Vol 70proz. Alkohols, auf weiteren Zusatz Trübung, die erst bei sehr starker Verdünnung wieder verschwand. Auch dieses Oel enthielt natürlich keinerlei charakteristische Bestandteile des echten Chenopodiumöles, dagegen Verbindungen, die in letzterem überhaupt nicht vorkommen. Hierunter steht an erster Stelle Cineol, das etwa die Hälfte des Oeles ausmachte. Ferner wurde Amylalkohol nachgewiesen, der offenbar als Azetat vorhanden war, woraus sich die enorm hohe Esterzahl des Oeles erklärt. Der Geruch, der, ebenso wie der Geschmack, auch nicht entfernt an Chenopodiumöl erinnerte, deutete ausserdem auf die Gegenwart von Anethol und Menthol“.

Ausserdem erwähnt Brüning in seiner letzten Arbeit noch eine Fälschung von Chenopodiumöl, von denen das eine Produkt der Hauptsache nach aus Lavendelöl bzw. Rosmarinöl und Sternanisöl bestand und von echtem Chenopodiumöl keine Spur enthielt und mit Amylnitrat bzw. Amylazetat parfümiert war, während beim anderen gleichfalls die charakteristischen Bestandteile des echten Chenopodiumöles fehlten und statt ihrer Anethol, Cineol vorhanden waren.

Dass die in den Fälschungen von Oleum Chenopodii enthaltenen Bestandteile zum Teil an sich nicht harmloser Natur sind, beweisen Erfahrungen an Mensch und Tier.

Anisöl tötet nach Lewin Kaninchen nach Einbringen in den Magen. Bei Vögeln wird der Tod unter narkotischen Erscheinungen schon nach äusserer Applikation von wenig Oel auf die Haut erzeugt.

Derselbe Verfasser sagt vom ätherischen Oel des Rosmarins, dass es bei Kaninchen schon zu 10 Tropfen giftig wirkt. Nach 1,2 g tritt der Tod unter Zuckungen durch Lähmung des Atmungszentrums ein. Der Blutdruck sinkt, der Puls wird verlangsamt und dikrot; die Körpertemperatur fällt und die Reflexzentren hören auf zu funktionieren. Bei chronischer Vergiftung traten im Magen Hämorrhagien auf. Im Harn zeigten sich Eiweiss und Zylinder. Leber und Nieren sind verfettet. Nach Verschlucken mehrerer Esslöffell voll einer Mischung.

Ueber die Giftigkeit des Lavendelöls bringt Lewin ein Beispiel, das folgendes sagt:

Durch Einatmen und wohl auch durch Resorption von der Haut aus traten bei einem Menschen, dem eine mit Lavendelöl gefüllte Flasche



in der Tasche zerbrach, Uebelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Frösteln auf.

Tierversuche mit Amylazetat von William Salant zeigten, dass 4—6 ccm Amylazetat pro Kilogramm bei Fröschen Paralyse und Koma bewirken; nach 24 Stunden Erholung. Bei Kaninchen wurden 5 ccm Amylazetat per os mit einer Ausnahme symptomlos ertragen. Bei Hunden erfolgte nach intravenöser Injektion von 1 ccm innerhalb weniger Sekunden Blutdrucksenkung, die nach Vagusdurchschneidung noch erheblicher war. Dabei war der Puls verlangsamt.

Cineol hat nach den Erfahrungen von Brüning bei spulwurmkranken Kindern als Helminthiakum trotz geeigneter Dosierung und Darreichung völlig versagt. Schon beim Einnehmen relativ kleiner Dosen traten bei Kindern Leibschmerzen, Uebelkeit und Erbrechen auf, und selbst bei grossen Gaben fehlte jede Wirkung auf die vorhandenen Askariden.

Menthol wirkt nach Poulson resorptiv weniger erregend als vielmehr lähmend auf das Zentralnervensystem, speziell auf das verlängerte Mark. Es ruft Erhöhung des Blutdruckes hervor.

Trotz der in der Literatur bekannt gewordenen Vergiftungsfälle liegt kein Grund vor, das Oleum Chenopodii aus unserem Arzneischatze zu streichen. Es ist und bleibt, vorsichtig dosiert, ein gutes Mittel gegen Wurmkrankheiten, und zwar speziell gegen Rundwürmer. Wir müssen demgemäss verlangen, dass das Wurmsamenöl, wenn es tropfenweise gegeben werden soll, mit einem Tropfgläschen oder mit Tropfpipette abgemessen wird. Wir müssen ferner darauf bedacht sein, dass wurmsamenhaltige Präparate, wie sie gerade seit wenigen Jahren in Form von Emulsionen (siehe Brüning), Kapseln und dergleichen in den Handel gebracht werden, eine möglichst genaue Dosierung gewährleisten, und es ist unsere Pflicht, Präparate, welche den zuletzt genannten Bedingungen nicht entsprechen, unbedingt abzulehnen. Als brauchbares Mittel hat sich uns immer wieder das „Wermolin" bewiesen, welches als Emulsio Olei Chenopodii composita von den Deutschen Wermolinwerken hergestellt wird, während ein anderes Präparat, die Vialonga-Wurmperlen der Firma Schnell-Düren, wie Brüning in einem Artikel, den die Med. Klinik jüngst mitgeteilt hat, infolge ungleicher Grösse der Kapseln und zu grosser Härte derselben nicht angewandt zu werden verdient, bevor der Fabrikant nicht die Gewähr bietet, dass exakte Bemessung der Einzelgabe und Löslichkeit im Darm gesichert ist. Auf alle Fälle sei auch hier zum Schlusse nochmals auf die oben ausführlich wiedergegebene Art der Darreichung des Mittels und der Durchführung der Kur hingewiesen, bei deren Innehaltung Vergiftungsfälle nach menschlichem Ermessen zur Unmöglichkeit werden oder doch wenigstens auf ein Minimum herabgesetzt werden müssen.



## Literaturverzeichnis.

1) Brüning, Zur Kenntnis des amerikanischen Wurmsamenöles. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1906. Bd. 3. — 2) Derselbe, Zur Behandlung der Askaridiasis. Med. Klinik. 1906. Nr. 29. — 3) Derselbe, Weitere Erfahrungen mit dem amerikanischen Wurmsamenöl (Oleum Chenopodii anthelminthici) als Antiascaridiacum bei Kindern. Deutsche med. Wochenschr. 1907. Nr. 11. — 4) Derselbe, Zur Frage der Helminthiasistherapie in den Tropen. Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1910. — 5) Derselbe, Wermolin. Deutsche med. Wochenschr. 1912. Nr. 50. — 6) Derselbe, Ueber Wurmkuren bei Kindern, zugleich ein weiterer Beitrag zur Frage der Verwendung des amerikanischen Wurmsamenöles (Oleum Chenopodii anthelminthici). Med. Klinik. 1919. Nr. 11. — 7) Derselbe, Zur Frage der Vergiftung mit Oleum Chenopodii anthelminthici bei Wurmkuren im Kindesalter. Ebenda. 1919. Nr. 47. — 8) Gockel, Ueber Askaridiasis und ihre erfolgreiche Behandlung mit dem amerikanischen Wurmsamenöl (Oleum Chenopodii anthelminthici). Münchener med. Wochenschrift. 1910. Nr. 38. — 9) Lechler, Zur Frage der Häufigkeit, Diagnose und neueren Behandlung der Spulwurmkrankheit bei Kindern. Inaug.-Diss. Rostock 1913. — 10) Lewin, Lehrb. d. Toxikologie. — 11) Levy, Chenopodiumöl in der Behandlung der Hakenwurminfektion. Journ. of the Amer. med. ass. 1914. Vol. 63. p. 1946. — 12) Ocker, Vergiftung durch amerikanisches Wurmsamenöl. Zeitschr. f. Med.-Beamte. Bd. 38. Nr. 3. — 13) Przedborski, Ueber einen interessanten Fall von Askaridiasis und Meningitis tuberculosa und über Wirkung des Oleum Chenopodii auf Askariden. Berliner klin. Wochenschr. 1913. Nr. 50. S. 1987. — 14) Oppikofer, Chenopodiumölvergiftung und Gehörorgan. Korrespondenzbl. f. Schweizer Aerzte. 1919. Nr. 6. S. 165. — 15) Ryhiner, Ueber Chenopodiumölvergiftung. Ebenda. 1919. Nr. 12. S. 161. — 16) Salant, Toxizität des Amylazetats. Ref. Jahresber. über d. Fortschr. d. Tierchemie. 1910. Bd. 40. S. 1203. — 17) Derselbe, Der Einfluss des Chenopodiumöles auf Kreislauf und Respiration. Die Resorption und Ausscheidung des Chenopodiums. Ref. ebenda. 1915. Bd. 45. — 18) Derselbe, Die Aufhebung der Peristaltik durch das Chenopodiumöl. Weitere Beobachtungen über die Giftigkeit des Chenopodiumöls. Ref. ebenda. 1915. Bd. 45. — 19) Schmitz, Zur Therapie der Askaridiasis mit Oleum Chenopodii anthelminthici. Inaug.-Diss. Bonn 1908. — 20) Schüffner u. Verwoort, Oleum Chenopodii gegen Ankylostomiasis und eine neue Methode der Wertbestimmung von Wurmmitteln. Münchener med. Wochenschr. 1913. Nr. 3. — 21) Dieselben, Der Wert einiger Vermifuga gegenüber dem Ankylostomum, mit Bemerkungen über die Wurmkrankheit in Niederländisch-Indien. — 22) Schimmel u. Co., Jahresber. 1913. — 23) Dieselben, Jahresber. Okt. 1915. — 24) Dieselben, Jahresber. Okt. 1916. — 25) Dieselben, Jahresber. April/Okt. 1917. — 26) Dieselben, Jahresber. April/Okt. 1918. — 27) Stursberg, Oleum Chenopodii gegen Oxyuren. Deutsche med. Wochenschr. 1914. S. 103. — 28) Thelen, Klinische Erfahrungen über das amerikanische Wurmsamenöl als Antiascaridiacum bei Kindern. Inaug.-Diss. Rostock 1907.



XXX.

Aus der medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Freiburg i. Br.
(Direktor: Prof. Dr. K. Ziegler).

# Ueber den Einfluss des Quecksilberquarzlampenlichts auf die Resistenz der roten Blutkörperchen gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen.

Von

**Konrad von Rohden.**

Die grosse Ausbreitung des Bergsportes in den letzten Jahrzehnten und die gleichzeitig dabei in grösseren Höhen oft beobachteten merkwürdigen körperlichen Erscheinungen, die man unter dem Namen Bergkrankheit zusammenfasst, vor allem aber die glänzenden Erfolge, die bei der Behandlung der Tuberkulose im Höhenklima erzielt wurden, waren der Anstoss, dass sich die Wissenschaft mit der Erforschung des Höhenklimas zu befassen begann. Nach mühevollen Untersuchungen, die auf Expeditionen in die Alpen oder in eigens dazu in grossen Höhen im Hochgebirge eingerichteten Laboratorien angestellt worden waren, ist man jetzt nach vielen widersprechenden Ergebnissen zu einigen sicheren Resultaten über die Einwirkung des Höhenklimas auf den menschlichen Organismus gekommen.

Vor allem ist jetzt die Frage der Beeinflussung der Erythrozytenzahlen und des Hämoglobins als geklärt anzusehen. Nachdem die von Egger u. a. behauptete grosse Vermehrung derselben von späteren Untersuchern, besonders Bürker, Stäubli, Douglas nicht wieder gefunden werden konnte, haben jetzt Cohnheim und Weber sowie Laquer die Frage dahin entschieden, dass bei kurzem Aufenthalt in der Höhe eine wesentliche Zunahme der Erythrozytenzahlen und des Hämoglobins nicht, bei längerem dagegen deutlich in Erscheinung tritt.

Die Leukozytenzahl hält sich nach Stäubli und Baer-Engelsmann innerhalb der für das Tiefland geltenden Zahlen. Jedoch ist für das Höhenklima eine Zunahme der Lymphozyten, sowohl prozentual als absolut, nachgewiesen bei gleichzeitiger Verminderung der neutrophilen Leukozyten (Baer-Engelsmann).

Bürker gibt an, in der Höhe erfolge eine beschleunigte Gerinnung des Blutes. Nach Deetjen beruht das auf einer beschleunigten Kohlensäureverdampfung, die bei geringem Barometerdruck eintritt.

Der Säuregehalt des Blutes ist in grösseren Höhen grösser als in der Ebene (Galeotti, Aggazotti u. a.).

Auch bezüglich des Einflusses der Atmung, der Sauerstoffversorgung und des Gasaustausches des Körpers im Hochgebirgsklima sind wir jetzt



genauer unterrichtet. Nach Durig ist die Atemfrequenz oft gesteigert, aber nicht regelmässig. Bei einigen Menschen kommt aber auch Verminderung vor. Die Tiefe der Atmung ist ganz allgemein vermehrt, eine Tatsache, die dank der besseren Sauerstoffversorgung und der Lungengymnastik in klinisch-therapeutischer Hinsicht von grosser Bedeutung ist. In grösseren Höhen wird die Atmung periodisch (Mosso, Haldane, Douglas).

Die verminderte Sauerstoffzufuhr zum Körper infolge des verminderten $O_2$-Druckes in der Höhe ist wohl der Grund zu einem vermehrten Stoffumsatz, sowohl bei Ruhe wie auch bei Muskelarbeit. Nach Durig, Zuntz, zeigen alle Versuchspersonen einen deutlich verstärkten $O_2$-Verbrauch und eine entsprechend vermehrte Kohlensäureproduktion. Der Respirationsquotient ist nicht verändert. Der sinkende $O_2$-Druck führt also zu einer vermehrten Verbrennung im Körper.

Mosso, Durig u. a. beobachteten in grossen Höhen eine Pulsbeschleunigung, die in mittleren Höhen allerdings nur angedeutet ist. Der Blutdruck blieb immer unverändert.

Durig, Zuntz und Neuberg stellten eine grosse Steigerung der Stickstoffausscheidung und in geringerem Masse der Chlorausscheidung durch die Haut fest, eine Tatsache, die sie auf die hochgradige Trockenheit der Luft zurückführen.

Jaquet und Stähelin machten Versuche über den Stoffwechsel und fanden in der Höhe, nachdem ein geringer Eiweissverlust vorangegangen war, starken Eiweissansatz, und zwar Ansatz vom Organeiweiss.

Diese letztere Beobachtung und die — nicht erhebliche — Zunahme der Erythrozytenzahl und des Hämoglobins, sowie die Vertiefung der Atmung allein können aber noch nicht die günstigen Wirkungen des Höhenklimas vollständig erklären. Die Mitteilungen Bernhard's und Rollier's über ihre glänzenden Resultate bei der Sonnenbehandlung der chirurgischen Tuberkulose lenkten nun die allgemeine Aufmerksamkeit auf die Strahlenwirkung. Rollier selber schrieb aus einer Hypothese heraus den ultravioletten Strahlen diese hervorragende therapeutische Wirksamkeit zu. Dass dieselben besondere Bedeutung haben, schloss er aus der Beobachtung, dass der Grad der Pigmentbildung ein Indikator für die Aussichten der Heilung war. Und dass die ultravioletten Strahlen Pigment hervorrufen, weiss man seit Unna, Widmark und vor allem Finsen. Doch sagt er selber, dass es sich noch nicht scharf auseinander halten lässt, was bei der Heilung der Tuberkulose lokale Hyperämie, bakterizide, physikalische und chemische Wirkung der Sonnenstrahlen und was die „tonisierende Wirkung“ der Höhenluft bedeutet. Die Schwierigkeit der Beurteilung ergibt sich aus der Kompliziertheit des Begriffs Höhenklima. Ausser Totaldruck, $O_2$-Druck, Temperatur, Feuchtigkeit, Luftbewegung und der eigentlichen Strahlenwirkung kommen noch Ozongehalt, Ionisierung und Radioaktivität der Atmosphäre in Betracht, vielleicht sogar Faktoren, die wir noch gar nicht kennen.

Hasselbach und Lindhardt versuchten nun experimentell den Einfluss der verschiedenen Faktoren klarzustellen und zwar durch Einrichtung eines pneumatischen Kabinetts, in dem die einzelnen in Betracht



kommenden Faktoren einzeln oder in Kombination miteinander in ihrer Wirkung auf den menschlichen Organismus erprobt werden konnten.

Sie kommen zu dem Resultat, dass die hauptsächlichsten, schon bekannten physiologischen Wirkungen des Höhenklimas, die Atmung und den Kreislauf betreffend, der Luftverdünnung, d. h. der Herabsetzung des Sauerstoffdruckes allein zu verdanken sind, wie man es ja auch schon vorher angenommen hat. Vor allem beruhe auf ihm auch die Steigerung der Erythrozytenzahlen und des Hämoglobingehaltes, was auch schon von Scheumann und Rosenqvist, Kuhn, und bei Fliegern (E. Meyer, Kaulen) festgestellt worden war.

Früher schon hatten sie nachgewiesen, dass das Licht der Kohlenbogenlampe eine Verlangsamung und Vertiefung der Atmung hervorrufe, falls ein universelles Lichterythem auftritt. Das ist also als eine Wirkung der ultravioletten Strahlen zu betrachten, an denen die Kohlenbogenlampe reich ist. Die Entdeckung des Quecksilberdampflichtes vor allem und seine Anwendung in der Kromayer'schen Lampe und neuerdings in der „künstlichen Höhensonne", die ja so gut wie nur ultraviolette Strahlen aussendet, ermöglichte es, die Wirkung der ultravioletten Strahlen auf den Organismus für sich gesondert in eingehender Weise zu klären, so dass man die Wirkung der Strahlen und der sonstigen Faktoren des Höhenklimas trennen konnte und auf diesem Wege vielleicht gesicherte Daten über den günstigen Einfluss desselben bekam, für dessen Erklärung man bis dahin nur auf vage Vermutungen angewiesen war.

Quincke, Hertel, Bering bewiesen die Steigerung der Oxydationskraft der Zelle, Pinkussohn eine Beeinflussung des Stoffwechsels, Bering und Meyer die fördernde Wirkung auf die Oxydationsfermente, Neuberg eine Spaltung der Eiweisskörper, Fette und Kohlehydrate, Bach eine Blutdruckverminderung.

Zahlreich sind auch die Untersuchungen, die sich auf den Einfluss der ultravioletten Strahlen auf das Blut beziehen. Nach vielen, sich widersprechenden Ergebnissen ist es jetzt als sicher anzusehen, dass eine Vermehrung der roten Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes jedenfalls nicht eintritt. Jedoch tritt eine Abnahme der Leukozyten ein, bei gleichzeitiger Lymphozytose (Wernscheid). Waltscheff allerdings berichtet von einer Vermehrung der Leukozyten, besonders der Neutrophilen. Hausmann und Meyerhofer finden einen hemmenden Einfluss des Quarzlampenlichtes auf die Blutgerinnung.

Dreyer und Hansen, Schmidt-Nielsen, Hasselbach studierten den Einfluss des Quecksilberlichtes auf das Blut, und zwar in vitro, d. h. sie brachten Blutkörperchenaufschwemmungen in Quarzkammern und belichteten dann. Sie fanden, dass bei starken Bestrahlungen Hämolyse der Blutkörperchen eintrat. Hasselbach stellte gleichzeitig die Umwandlung des Blutfarbstoffes in Methämoglobin fest, welch letzteres sich wieder weiter zersetzt, unter anderem in Hämatin.

Schmidt-Nielsen berichtet als erster über eine Beeinflussung der Resistenz der Erythrozyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen. Er fand, dass die Hämolyse bei belichteten Blutkörperchen schon bei 0,9 proz. NaCl-Lösungen begann, während sie bei unbelichteten erst bei



einem Salzgehalt von 0,6 pCt. eintrat. Die belichteten Erythrozyten waren also weniger resistent. Eine vollständige Hämolyse trat jedoch nicht ein. Hasselbach führte das später auf die zu dicken Wände der Quarzkammer zurück.

Diese schwer schädigenden Wirkungen sind an sich nicht weiter auffallend, haben doch alle Autoren bei ihren Untersuchungen bei schwacher Einwirkung des Quecksilberlichts auf die Zelle zunächst eine Förderung der biologischen Vorgänge, erst bei stärkerer eine Schädigung und zuletzt Abtötung der Zelle gefunden (z. B. Bering und Levy). In dieser starken Konzentration vermögen die ultravioletten Strahlen wegen ihrer geringen Durchdringungsfähigkeit auf den Organismus, das Blut und die inneren Organe nicht zu wirken. Sie werden nach Hasselbach schon in der Epidermis absorbiert. Zudem verfügt der Organismus über eine Schutzwirkung, nämlich das Pigment, das nach Rollier die stark wirkenden kurzwelligen in die schwächeren langwelligen Strahlen umwandelt. Und doch geben einige Beobachtungen Anlass zu der Vermutung, dass so ganz einfach die Dinge nicht liegen. Einmal haben Hausmann und Mayerhofer zwei Fälle angeführt, wo es bei zwei Kindern während der Lichttherapie zum Auftreten von reichlichem Blutfarbstoff im Harn ohne Nephritis kam. Ob dies als sichere Strahlenwirkung zu betrachten ist, lässt sich nicht entscheiden. Aber die Möglichkeit einer schädigenden Wirkung der Strahlen liegt doch vor. Zum anderen Mal hat M. Levy über ausgedehnte Veränderungen an der Milz von Mäusen nach Bestrahlung mit ultraviolettem Licht berichtet. Sie fand makroskopisch Vergrösserung des Organs um das zwei- bis dreifache, mikroskopisch eine enorme Hyperämie der Pulpa und extravasale Blutungen, eine Umlagerung der Follikel mit mächtigen Massen eines kernarmen hyalinen Gewebes und eine bisweilen sehr beträchtliche Vermehrung der Riesenzellen (Megakaryozyten). Wie diese Schädigung zustande gekommen ist, ist noch nicht recht erklärbar, aber immerhin sind das doch wohl Folgen eines tiefer wirkenden Einflusses der ultravioletten Strahlen. Ob diese Wirkung mit den kurzwelligen Strahlen des Hochgebirges zu erreichen wäre, bleibe dahingestellt. Etwas zu weit wird es jedoch gegangen sein, wenn Jesionek, von den Wirkungen der Strahlen in Höhe von 1500 bis 1800 m sprechend, sagt: „Wir besitzen nicht die Spur eines positiven Anhaltspunktes dafür, dass in diesen Höhenlagen das Blut des Menschen in die Lage kommt, chemische Strahlen der Sonne zu absorbieren. Im Blut lassen sich keine Vorgänge oder Veränderungen nachweisen, welche mit Bestimmtheit auf derartige direkte Absorptionsvorgänge schliessen liessen."

Es bedarf also noch weiterer Arbeiten, um die Einwirkung der Sonnenstrahlen, insbesondere die des kurzweiligen Teils ihres Spektrums, zu klären.

Wanner hat nun die Untersuchungen auf ein bis dahin noch nicht begangenes Gebiet ausgedehnt, nämlich auf den Einfluss des Höhenklimas auf die Widerstandskraft der Erythrozyten gegen hypotonische Kochsalzlösungen. Eine grosse Anzahl von gesunden oder annähernd gesunden Kindern, die für sechs Wochen vom Flachland ins Gebirge auf



1500 m als Ferienkolonisten gesandt wurden, gaben ihm ein geeignetes Untersuchungsmaterial. Er untersuchte nach der nach Hamburger benannten makroskopischen sogenannten Blutkörperchenmethode die Resistenz der Erythrozyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen, mit einer von Ribierres angegebenen Modifikation. Er stellte sich in einer Anzahl von Reagenzröhrchen eine Reihe von NaCl-Lösungen verschiedener Konzentration her, und zwar von 0,50 pCt. fallend mit einem jeweiligen Konzentrationsunterschied von 0,02 pCt. In eigens dazu erfundener Mischpipette wurde ein durch einen Lanzettstisch gewonnener Blutstropfen aufgenommen, die Flüssigkeit je eines Röhrchens nachgesaugt und dann ausgeblasen. Nach fünf Minuten zentrifugierte er und las dann den Beginn der Hämolyse ab und verzeichnete beginnende deutliche, sehr deutliche sowie vollständige Hämolyse. Er fand nun die ihn überraschende Tatsache, dass nach ihrer Rückkehr aus der Höhe bei 29 pCt. der Kinder die Resistenz unverändert war, während sie bei 65 pCt. der Kinder vermindert war.

Wie war das zu erklären? Sollte das wirklich eine schädigende Wirkung des Hochgebirgsklimas sein, insbesondere der starken Strahlung? Nach den Beobachtungen, die Schmidt-Nielsen gemacht hatte (siehe oben), lag es ja zunächst nahe, daran zu denken. Doch sind die Kinder nicht einer längeren ausdrücklichen, auch nicht, wie sie Rollier in Leysin verwendet, Ganzbestrahlung des Körpers ausgesetzt gewesen. Wanner findet eine Erklärung dadurch, dass er sagt, die beim Aufenthalt im Hochgebirge zahlreich neugebildeten jungen Erythrozyten, die aus dem Knochenmark ins Blut kommen, sind weniger resistent als die älteren. Andere Autoren, die sich mit der Resistenz der Erythrozyten befassten, wie Sattler, Krasny, geben dagegen an, dass gerade die später ins Blut gelieferten Blutkörperchen resistenter sind als die schon länger kursierenden abgenutzten debilen Formen, die nach einer Lebensdauer von vier Wochen dem Untergang verfallen sind. Nach Itami und Pratt ist das Alter der Erythrozyten überhaupt nicht massgebend.

Eine Erklärung für die von Wanner angegebene Resistenzverminderung zu finden, ist noch nicht möglich. Ist es ja noch nicht einmal deutlich, welcher von den vielen Faktoren, die das Hochgebirgsklima im ganzen eben ausmachen, die eigentliche Ursache ist. Die Möglichkeit, dass diese Wirkung auf das Blut auf der intensiven Strahlung beruht, insbesondere der chemisch wirksamen ultravioletten Strahlung im Hochgebirge, die ja bekanntermassen erheblich viel stärker ist, als in der Ebene (Dorno), ist nicht von der Hand zu weisen.

Daher habe ich es unternommen, die Wirkung der ultravioletten Strahlen, wie sie die Quecksilberdampfquarzlampe fast ausschliesslich ausstrahlt, auf die Resistenz der Erythrozyten gegenüber hypotonischen Kochsalzlösungen im menschlichen Organismus erneut zu untersuchen.

Als Lichtquelle diente die Bach'sche „künstliche Höhensonne" und zwar wurden immer gleichzeitig zwei Lampen verwandt, um eine Ganzbestrahlung des Körpers zu ermöglichen. Die Dauer der Bestrahlung wurde langsam gesteigert, beginnend mit 4 Minuten, 2 Minuten für die Vorder- und zwei Minuten für die Rückseite des Patienten. Je nach seiner Empfindlichkeit konnte mehr oder weniger schnell auf acht

Minuten, zwölf Minuten usw. bis zu einer Stunde durchschnittlich gegangen werden. Die Lampen hatten einen regelmässigen Abstand von 1 m. Zwischen den einzelnen Bestrahlungen lag gewöhnlich ein Zwischenraum von zwei bis drei Tagen, so dass stärkere Erytheme vermieden wurden. Doch trat eine leichte Pigmentierung in der Regel ein.

Vor Beginn der Bestrahlung wurde bei jeder Versuchsperson regelmässig eine Blutuntersuchung gemacht, dann während der Bestrahlung ein- oder zweimal; oft auch nach Beendigung derselben noch einmal.

Für die Ausführung der Resistenzbestimmung standen eine Anzahl von Methoden zur Auswahl. In den letzten Jahren vor dem Kriege war viel an ihrer Verbesserung und Vereinfachung gearbeitet worden. Es würde zu weit führen auf dieselben alle einzugehen. Charlton, der noch als Letzter diese Frage behandelt hat, kommt zu dem Schluss, dass Anspruch auf alleinige Berechtigung keine der z. Z. üblichen Methoden hat. Ich wandte die Methode von Hamburger an, wie es auch schon Wanner getan hatte.

Mittels Venenpunktion wurde aus der Armvene das Blut entnommen und zur Verhinderung der Gerinnung mit konzentrierter Glaubersalzlösung vermischt, und zwar im Verhältnis ein Teil Glaubersalz auf drei Teile Blut. In eine Reihe von Reagenzgläschen kam je 1 ccm von einer 0,60 pCt. bis zu 0,14 pCt. abnehmenden Kochsalzlösung, deren Konzentration von Röhrchen zu Röhrchen um 0,02 pCt. fiel. Hergestellt wurden die Lösungen aus einer 1 proz. Stammlösung und destilliertem Wasser durch Abmessung mit der Pipette. In jede dieser verschiedenen NaCl-Lösungen kam ein Tropfen Blut. Um gut zu vermischen, wurde danach sanft geschüttelt. Die Mischung blieb dann bei Zimmertemperatur 2 Stunden stehen. Nach dieser Zeit hatten sich die Blutkörperchen gewöhnlich abgesetzt, so dass jetzt eine Ablesung erfolgen konnte. Nach 24 Stunden wurde noch einmal eine Kontrollablesung gemacht, die in der Regel mit der ersten gut übereinstimmte. Um das subjektive Moment bei der Beurteilung der Farbenunterschiede möglichst auszuschalten, wurde die Ablesung tunlichst von zwei Beobachtern ausgeführt.

Ich bin mir klar darüber, dass meine, von den sonstigen Methoden abweichende Behandlungsart, insbesondere, was die Verwendung von Glaubersalz betrifft, keine Vergleichresultate mit den Ergebnissen anderer Untersucher geben kann. Von grosser Bedeutung dürfte das nicht sein, da auch die Ergebnisse der meisten Untersucher, wegen der vielen verschiedenen von ihnen angewandten Methoden, ebensowenig ohne weiteres untereinander vergleichbar sind. Die Behandlung der Erythrozyten mit der konzentrierten Glaubersalzlösung muss ihre Resistenz zweifellos beträchtlich beeinflussen. So sind uns auch sonst eine Menge von Momenten bekannt, die dieselben verändern können. Z. B. der Alkohol, Chinin, Kohlensäuregehalt, Temperaturen und einige Diuretika. Weiterhin wird auch die Konzentration der Salzlösungen gewissermassen eine höhere, so dass die gefundenen Werte durch diese Umstände erheblich anders ausfallen, als die der anderen Untersucher. Aber unter sich sind die Werte durchaus vergleichbar, da jedesmal vor der Bestrahlung der normale Resistenzwert für die betreffende Versuchsperson festgestellt wurde, auf



den dann alle während oder nach der Bestrahlung auf genau dieselbe Weise gewonnenen Resultate bezogen werden konnten.

Als Versuchspersonen standen einmal Patienten der Poliklinik zur Verfügung, die zu therapeutischen Zwecken bestrahlt wurden. Auf der anderen Seite war es jedoch auch wünschenswert, an Gesunden die Resultate nachzuprüfen. Es haben sich zu diesem Zwecke einige Kollegen in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt.

Ich bespreche zunächst diejenigen, die an den Patienten gewonnen wurden.

Fall 1. Frau E. K., 41 Jahre, leidet an klimakterischen Beschwerden. Ausserdem besteht eine Leukopenie bei ihr. Sie bekommt innerlich Arsenferratose.

Die Blutuntersuchung ergab folgendes Resultat:

| | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,40 | 0,20 | 0,20 |
| Nach der 4. Bestrahlung . . | 0,40 | 0,18 | 0,22 |
| „ „ 10. „ . . | 0,46 | 0,18 | 0,26 |

Es ist daraus zu sehen, dass die sogenannte von Mosso eingeführte Maximumresistenz, d. h. die Kochsalzkonzentration, bei der sämtliche, auch die resistentesten Erythrozyten aufgelöst sind und ihr Hämoglobin abgegeben haben, kleiner geworden ist. Denn die roten Blutkörperchen werden nach der Bestrahlung erst in noch schwächeren Kochsalzlösungen aufgelöst oder, anders ausgedrückt, sie widerstehen jetzt destilliertem Wasser besser als vorher. Sie haben eine erhöhte Widerstandskraft.

Um den irreführenden Umstand zu vermeiden, dass bei Erhöhung der Resistenz die Maximumresistenz kleiner wird, hatten Hamburger u. a. schon vorgeschlagen die Maximumresistenz mit reziprokem Wert anzugeben, doch hat sich dies merkwürdigerweise nicht einbürgern können.

Aber auch die von v. Limbeck eingeführte Minimumresistenz, also die NaCl-Konzentration, bei der die ersten Erythrozyten, nämlich die widerstandsschwächsten ihr Hämoglobin abgeben, ist verändert. Sie ist von 0,40 auf 0,46 gestiegen. Es sind jetzt nach der Bestrahlung rote Blutkörperchen vorhanden, die in stärkeren als durch die erste Untersuchung für die betreffende Versuchsperson als normal geltenden Konzentrationen schon ihren Farbstoff abgeben. Sie haben also gewissermassen eine Abschwächung ihrer Resistenz erfahren.

Welche von beiden Werten soll man nun die grössere Bedeutung beilegen. Von den meisten Untersuchern, die sich mit der Erythrozytenresistenz beschäftigten, wurde, wie Cohnreich sagt, „leider nicht die Resistenzbreite, sondern wegen ihrer leichten Auffindbarkeit die Minimumresistenz bestimmt, obwohl deren zweifelhafter Wert mehrfach betont worden war. (Itami und Pratt, Rosenthal, Ribierre, Janowsky, Lang.) Die Minimumresistenz ist nämlich in hohem Masse schon bei geringen Schwankungen der Einwirkungsdauer hypotonischer Salzlösungen unbeständig und verschieblich, die die Maximumresistenz kaum beeinflussen.“ Daher habe auch ich bei meinen Resultaten das grössere Gewicht auf die Maximumresistenz gelegt.

Gleichzeitig habe ich jedesmal den Wert für die Resistenzbreite, das ist das Konzentrationsgebiet zwischen Maximum- und Minimumresistenz, angegeben. Sie ist hier vergrössert.



Ist es nun sicher die Bestrahlung, die diese Erhöhung der Widerstandskraft der Erythrozyten hervorgerufen hat oder können noch vielleicht andere Momente als Ursache dafür in Frage kommen? So z. B. Arsen? Strasser und Neumann behaupten nämlich, Arsen erzeuge eine echte Erhöhung der Resistenz. 1916 hat Thiele diese Frage einer eingehenden Nachprüfung unterzogen und kommt zu dem Schluss, dass die Resistenz gegenüber hämolytischen Substanzen, wie destilliertes Wasser, Zyklamin und Glykocholate nicht gesteigert wird.

Strasser und Neumann geben weiterhin an, der Hämoglobingehalt sei von Einfluss, bei dessen Steigen die Werte der Isotonie auch in die Höhe gingen. Nach Itami und Pratt ist das jedoch nicht der Fall. Sie konnten zwischen Hämoglobin und Resistenz kein proportionales Verhältnis finden. Die Vermehrung des Hämoglobingehalts ist hier auch garnicht zu erwarten, da nach den übereinstimmenden Befunden der letzten Untersucher, vor allem nach den eingehenden Untersuchungen von Königsfeld, der Hämoglobingehalt durch die ultravioletten Strahlen nicht beeinflusst wird. Somit kann auch eine etwa durch den Gebrauch von Eisen hervorgerufene Hämoglobinvermehrung unberücksichtigt gelassen werden. Es ist daher als sicher anzunehmen, dass die Resistenzerhöhung eine Folge der Bestrahlung ist.

Fall 2. Frau F. M., 39 Jahre, leidet an Lungentuberkulose. Sie bekommt Arsen plus Eisen verabreicht.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,44 | 0,24 | 0,20 |
| Nach der 5. Bestrahlung . . | 0,44 | 0,20 | 0,24 |
| „ „ 10. „ . . | 0,46 | 0,20 | 0,26 |

Auch hier ist also wieder eine Vergrösserung der Resistenzbreite eingetreten, die schon nach der 5. Bestrahlung von 2 mal 10 Minuten Dauer deutlich ist.

Der Einwand, es könnte vielleicht der Verlauf der Tuberkulose und nicht die Bestrahlung die Ursache dafür sein, kann mit den Untersuchungsergebnissen Weihrauch's entkräftet werden, der angibt, dass in nur 2,9 pCt. aller Tuberkulosen eine Resistenzverminderung zu finden war. Prognostischen Wert habe dies Ergebnis nicht, da auch bei schweren Fällen die Resistenz unverändert blieb. Allein schon der kurze Zwischenraum zwischen den beiden Untersuchungen, 10. 10. bis 27. 10., macht es unwahrscheinlich, dass eine bedeutsame Veränderung des Krankheitsprozesses, die als Ursache der Resistenzvermehrung aufgefasst werden könnte, hat eintreten können.

Fall 3. Frl. H., 23 Jahre, leidet an starkem Basedow.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,40 | 0,20 | 0,20 |
| Nach der 3. Bestrahlung . . | 0,40 | 0,20 | 0,20 |
| „ „ 10. „ . . | 0,46 | 0,14 | 0,32 |

Die Erhöhung der Resistenz ist offensichtlich.

Fall 4. Frau W., 24 Jahre, leidet an Lungenspitzenkatarrh.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,40 | 0,20 | 0,20 |
| Nach der 4. Bestrahlung . . | 0,42 | 0,16 | 0,26 |





**Fall 5.** Herr S., Student. Abgeheilte Pleuritis mit Schwartenbildung.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,44 | 0,18 | 0,26 |
| Nach der 7. Bestrahlung . . | 0,48 | 0,16 | 0,32 |

**Fall 6.** Herr R., Soldat, 21 Jahre, leidet an Lungen- und Bauchfelltuberkulose.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,54 | 0,12 | 0,42 |
| Nach der 4. Bestrahlung . . | 0,52 | 0,12 | 0,40 |
| „ „ 12. „ . . | 0,46 | 0,12 | 0,34 |

Hier ist keine Veränderung der Maximumresistenz sichtbar. Dieselbe ist an sich abnorm niedrig, was sich wohl aus einer schon vor 14 Tagen stattgehabten Lichttherapie oder die mässige chronische Anämie des Patienten erklärt. Auffällig ist auch das Fallen der Werte für die Minimumresistenz.

**Fall 7.** St. M., Mädchen, 9 Jahre, leidet an tuberkulösen Drüsen. Sie bekommt Phosphor-Lebertran.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,52 | 0,20 | 0,32 |
| Nach der 4. Bestrahlung . . | 0,52 | 0,20 | 0,32 |
| „ „ 9. „ . . | 0,48 | 0,16 | 0,32 |

Nach der 4. Bestrahlung ist hier noch keine Resistenzveränderung sichtbar. Sie tritt erst nach längerer Bestrahlung ein. Den Einfluss von Phosphor-Lebertran zu beurteilen ist nicht möglich. In der Literatur sind keine Angaben über einen solchen zu finden.

**Fall 8.** Soldat K., 21 Jahre, leidet an Bauchfelltuberkulose.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,44 | 0,18 | 0,26 |
| Nach der 2. Bestrahlung . . | 0,46 | 0,18 | 0,28 |
| „ „ 7. „ . . | 0,50 | 0,14 | 0,36 |

**Fall 9.** Herr M., 18 Jahre, leidet an Hilustuberkulose.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,50 | 0,20 | 0,30 |
| Nach der 6. Bestrahlung . . | 0,48 | 0,16 | 0,32 |

**Fall 10.** Herr Z., 19 Jahre, leidet an Lungentuberkulose.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,46 | 0,26 | 0,20 |
| Nach der 4. Bestrahlung . . | 0,44 | 0,14 | 0,30 |

**Fall 11.** Kind B., 14 Jahre, leidet an Spitzentuberkulose.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,46 | 0,22 | 0,24 |
| Nach der 4. Bestrahlung . . | 0,48 | 0,20 | 0,28 |

**Fall 12.** Herr K., 25 Jahre, leidet an Tuberkulose.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,44 | 0,22 | 0,22 |
| Nach der 5. Bestrahlung . . | 0,44 | 0,18 | 0,26 |

**Fall 13.** Frl. S., 18 Jahre, leidet an Bronchialtuberkulose.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,40 | 0,20 | 0,20 |
| Nach der 3. Bestrahlung . . | 0,40 | 0,20 | 0,20 |

Hier fehlt eine — aus äusseren Ursachen unterbliebene — spätere Untersuchung, die wohl eine Veränderung der Resistenz im Laufe der Bestrahlung erweisen würde.

Mit Ausnahme von 2 Fällen (6 und 13) ist also der Wert für die Maximumresistenz im Laufe der Bestrahlung kleiner geworden. *Die*



Minimumresistenz zeigt ein wechselnderes Verhalten. Ich komme später noch einmal darauf zurück.

Um nun die Möglichkeit, dass die gefundenen Veränderungen auf die jeweilige Krankheit oder Medikation zurückzuführen sei, ganz auszuschalten, habe ich noch, wie oben schon erwähnt, Untersuchungen an Gesunden vorgenommen. Sie sind ebenso bestrahlt worden, und die Untersuchungsmethode war gleichfalls dieselbe wie bei den zu therapeutischen Zwecken bestrahlten Personen. Das Ergebnis war bei allen gleichfalls eine bedeutende Resistenzerhöhung, die ebenfalls nach der 4. oder 5. Bestrahlung deutlich wird.

Ich lasse die Werte hier folgen:

Fall 14. Herr Kollege H.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,42 | 0,24 | 0,18 |
| Nach der 5. Bestrahlung . . | 0,42 | 0,18 | 0,24 |

Fall 15. Herr Kollege E.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,46 | 0,30 | 0,16 |
| Nach der 5. Bestrahlung . . | 0,52 | 0,24 | 0,28 |
| „ „ 8. „ . . | 0,54 | 0,20 | 0,34 |

Fall 16. Herr Kollege R

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0,40 | 0,22 | 0,18 |
| Nach der 4. Bestrahlung . . | 0,54 | 0,20 | 0,36 |
| „ „ 9. „ . . | 0,56 | 0,16 | 0,40 |

Fall 17. Herr Kollege M.

| Blutuntersuchung: | Beginn. Hämol. | Vollst. Hämol. | Res.-Br. |
|---|---|---|---|
| Vor der Bestrahlung . . . | 0.42 | 0,24 | 0,18 |
| Nach der 5. Bestrahlung . . | 0,52 | 0,16 | 0,36 |
| „ „ 9. „ . . | 0,42 | 0,16 | 0,26 |

Worauf die grosse Verschiedenheit der normalen Werte beruht, ist nicht zu sagen. Schon Bachrach, Gräfe, Keyes und Sachs, Port, Rywosch stellten ein verschiedenes Verhalten der Erythrozyten bei den verschiedenen Spezies und Individuen fest. Der Unterschied erweist sich auch durch die Bestrahlung nicht als beeinflussbar. Es findet nur eine annähernd parallele Verschiebung der Werte statt. Bei Fall 6 ist die niedrige Maximum- und hohe Minimumresistenz wohl aus der vor einigen Wochen stattgefundenen Bestrahlung zu erklären. Bei Fall 5, wo die frühere Bestrahlung länger zurückliegt (1/4 Jahr), ist ihr Einfluss nicht mehr deutlich nachweisbar. Ich gebe nebenstehend eine kurze Uebersicht in Tabellenform bei.

Das Ergebnis der Untersuchungen ist also bei Kranken und Gesunden eine Erhöhung der Widerstandskraft der roten Blutkörperchen durch die Bestrahlung und zwar in zu therapeutischen Zwecken verwandter Stärke. Gleichzeitig zeigte sich auch ein gesteigertes Wohlbefinden der bestrahlten Personen.

Die Resistenzerhöhung ist schon nach der dritten bis vierten Bestrahlung, also nach einer Belichtungsdauer von ungefähr einer halben Stunde, deutlich. Sie bleibt bis zum Ende der Bestrahlung, ja noch längere Zeit danach bestehen, wie offenbar Fall 6 zeigt.





| Lfd.Nr. | Name | Vor der Bestrahlung | | Nach welcher Bestrahlung? | | | Nach welcher Bestrahlung? | | | Resistenzbreiten | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Frau R. K. | 0,40 | 0,20 | 4. | 0,40 | 0,18 | 10. | 0,46 | 0.18 | 0,20 | 0,22 | 0.26 |
| 2 | Frau F. M. | 0,44 | 0,24 | 5. | 0,44 | 0,20 | 10. | 0,46 | 0,20 | 0,20 | 0,24 | 0.26 |
| 3 | Frl. H. . . | 0,40 | 0,20 | 3. | 0,40 | 0,20 | 10. | 0,46 | 0,14 | 0.20 | 0,20 | 0,32 |
| 4 | Frau W. . | 0,40 | 0,20 | 4. | 0,42 | 0,16 | | — | | 0,20 | 0,26 | — |
| 5 | Herr S. . | 0,44 | 0.18 | 7. | 0,48 | 0,16 | | — | | 0,26 | 0,32 | — |
| 6 | Soldat R. . | 0,54 | 0,12 | 4. | 0,52 | 0,12 | 12. | 0,46 | 0,12 | 0,42 | 0,40 | 0.34 |
| 7 | Kind M. . | 0,52 | 0,20 | 4. | 0,52 | 0,20 | 9. | 0,48 | 0,16 | 0.32 | 0.32 | 0,32 |
| 8 | Soldat K. . | 0,44 | 0,18 | 2. | 0,46 | 0,18 | 7. | 0,50 | 0,14 | 0,26 | 0.28 | 0,36 |
| 9 | Herr M. . | 0,50 | 0,20 | 6. | 0,48 | 0,16 | | — | | 0,30 | 0,32 | — |
| 10 | Herr Z. . | 0,46 | 0,26 | 4. | 0,44 | 0,14 | | — | | 0,20 | 0.30 | — |
| 11 | Kind B. . | 0,46 | 0,22 | 4. | 0,48 | 0,20 | | — | | 0,24 | 0,28 | — |
| 12 | Herr K. . | 0,44 | 0,22 | 5. | 0,44 | 0,18 | | — | | 0,22 | 0.26 | — |
| 13 | Frl. S. . . | 0,40 | 0,20 | 3. | 0,40 | 0,20 | | — | | 0,20 | 0,20 | — |
| 14 | Kollege H. | 0,42 | 0,24 | 5. | 0,42 | 0,18 | | — | | 0,18 | 0,24 | — |
| 15 | Kollege E. | 0,46 | 0,30 | 5. | 0,42 | 0,24 | 8. | 0,54 | 0,20 | 0,16 | 0,28 | 0,34 |
| 16 | Kollege R. | 0,46 | 0,22 | 4. | 0,54 | 0,20 | 9. | 0,56 | 0,16 | 0,18 | 0.36 | 0,14 |
| 17 | Kollege N. | 0,42 | 0,24 | 5. | 0,52 | 0,16 | 9. | 0,24 | 0.16 | 0,18 | 0,36 | 0,26 |

Zu erwähnen sind noch die Werte für die Minimumresistenz. Sie zeigen ein wechselndes Verhalten. Doch ist in den meisten Fällen eine deutliche Erhöhung derselben sichtbar. Fall 6, das ist der früher schon bestrahlte, zeigt eine deutliche konstante Abnahme der Minimumresistenz.

In der Erhöhung der Werte für die Minimumresistenz ist vielleicht die Uebereinstimmung mit der von Wanner gefundenen Resistenzverminderung im Hochgebirge, die nach seiner Meinung auf die natürliche Sonnenstrahlung zurückzuführen ist, zu finden. Doch scheint mir seine Ansicht nicht zu Recht zu bestehen, da er allein nur die Minimumresistenz untersucht und damit nur die eine Seite der Veränderungen berücksichtigt hat, während nach meiner Meinung von ausschlaggebender Bedeutung die Veränderung der Maximumresistenz ist.

Meine Untersuchungen, die hauptsächlich eine Veränderung der letzteren erweisen, lassen sich daher nicht zur Entscheidung der Frage heranziehen, ob die von Wanner gefundene Veränderung der Minimumresistenz ausschliesslich auf dem chemisch wirksamen Teil der Sonnenstrahlung beruht, oder ob nicht noch andere Faktoren des Höhenklimas dabei eine Rolle spielen. Meine Ergebnisse weisen aber jedenfalls darauf hin, dass es nicht ausgeschlossen ist, dass die Hochgebirgssonne, besonders, wenn ihr der ganze Körper, wie es Rollier zu therapeutischen Zwecken tut, eine längere Zeit ausgesetzt wird, eine Resistenzerhöhung der Erythrozyten bewirkt.

Um noch schärferen Einblick in die Verhältnisse der Resistenzveränderung zu gekommen, habe ich ausserdem noch zwei Meerschweinchen bestrahlt. Einerseits hoffte ich das Verhalten der Minimumresistenz noch genauer verfolgen zu können, andererseits wollte ich die Wirkung von sehr starken Bestrahlungen beobachten, wodurch vielleicht eine Analogie zu der von den dänischen Forschern in vitro festgestellten Strahlenhämolyse zu finden war.

Die Versuchsanordnung blieb die gleiche. Jedoch verwandte ich kein Glaubersalz, weil ich, ohne vorzeitige Gerinnung befürchten zu





müssen, mittelst Kapillare das aus dem Ohr des Meerschweinchens tropfenweise gewonnene Blut direkt in die Röhrchen mit den verschiedenen Salzkonzentrationen bringen konnte, was aus äusseren Gründen früher nicht gut angängig war. Die Tiere wurden nach Rasieren des Rückens jeden Tag einer Bestrahlung unterworfen, die ich bei dem einen (braunen) täglich um 5 Minuten, bei dem andern (schwarzen) um 10 Minuten steigerte.

Die Tiere wurden vor der Enthaarung, dann 3 mal vor der Bestrahlung untersucht, um normale Ausgangswerte zu bekommen. Während der Bestrahlung wurden sie täglich 3 mal untersucht.

Es konnte nun absolut keine deutliche Veränderung der Resistenz festgestellt werden. Die geringen Schwankungen nach oben und unten liegen innerhalb der Fehlergrenzen.

Ich bestrahlte nun die Tiere plötzlich $1^1/_2$ Stunde lang. Auch jetzt blieb die Resistenz unverändert, während sich das Blutbild deutlich änderte. Kand. med. Baumann wird darüber berichten. Die Tiere nahmen ab, vor allem das braune. Nach der dritten $1^1/_2$ stündigen Bestrahlung starb das braune Meerschweinchen. Auch die Blutuntersuchung direkt vor dem Tode blieb ohne Ergebnis. Die Sektion ergab schwere Veränderungen der inneren Organe, die als Folge der Strahlenwirkung anzusehen sind. Ich gebe die Werte der einzelnen Untersuchungen in Tabellenform bei.

Meerschweinchen I (braun), 350 g.

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17. 11. | 0,48 | 0,30 | Rasieren | 0,44 | 0,30 | 0,46 | 0,30 | Lampenabstand 1 m |
| 18. 11. | 0,46 | 0,28 | 5 Min. | 0,50 | 0,30 | 0,50 | 0,28 | — |
| 19. 11. | 0,48 | 0,28 | 10 „ | 0,64 | 0,28 | 0,50 | 0,28 | — |
| 20. 11. | 0,50 | 0,32 | 15 „ | 0,46 | 0,30 | 0,46 | 0,30 | 350 g |
| 21. 11. | 0,48 | 0,28 | 20 „ | 0,48 | 0,28 | 0,48 | 0,28 | — |
| 22. 11. | 0,48 | 0,28 | 25 „ | — | — | 0,48 | 0,28 | 370 g |
| 23. 11. | 0,48 | 0,30 | $1^1/_2$ Std. | 0,50 | 0,28 | ? | 0,28 | Lampenabstand 45 cm |
| 24. 11. | 0,46 | 0,30 | $1^1/_2$ „ | — | — | 0,48 | 0,30 | 330 g |
| 26. 11. | 0,50 | 0,30 | $1^1/_2$ „ | Exitus | | 0,52 | 0,28 | — |

Meerschweinchen II (schwarz), 420 g.

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 17. 11. | 0,52 | 0,34 | Rasieren | 0,46 | 0,32 | 0,46 | 0,32 | Lampenabstand 1 m |
| 18. 11. | 0,46 | 0,34 | 10 Min. | 0,48 | 0,34 | 0,50 | 0,34 | — |
| 19. 11. | 0,48 | 0,36 | 20 „ | 0,50 | 0,36 | 0,48 | 0,36 | — |
| 20. 11. | 0,48 | 0,36 | 30 „ | 0,48 | 0,34 | 0,46 | 0,34 | 420 g |
| 21. 11. | 0,48 | 0,36 | 40 „ | 0,46 | 0,34 | 0,46 | 0,34 | — |
| 22. 11. | 0,48 | 0,34 | 50 „ | — | — | 0,48 | 0,34 | 440 g |
| 23. 11. | 0,50 | 0,36 | 90 „ | 0,48 | 0,34 | 0,48 | 0,36 | Lampenabstand 45 cm |
| 24. 11. | 0,48 | 0,36 | $1^1/_2$ Std. | — | — | 0,48 | 0,36 | 410 g |
| 26. 11. | 0,48 | 0,36 | $1^1/_2$ „ | — | — | — | — | — |

Wie ist das Fehlen einer Resistenzänderung zu erklären? Vielleicht beruht das darauf, dass die Unterschiede zu klein sind, um mit den relativ groben Untersuchungsmitteln erfasst zu werden, sind ja auch beim Menschen die Ausschläge verhältnismässig nur gering. Auf der andern Seite haben schon mehrere Untersucher z. B. M. Levy betont, dass Strahlenwirkungen bei Tieren nicht in jedem Falle auf den Menschen oder umgekehrt bezogen werden können, sind ja selbst bei den einzelnen Tiergattungen Abweichungen vorhanden.

Wie ist nun beim Menschen die Beeinflussung der Resistenz durch die ultravioletten Strahlen zu verstehen?

Die Erhöhung der Maximumresistenz ist vielleicht damit zu erklären, dass durch die Erhöhung der ganzen Stoffwechselvorgänge auch ein Reiz auf das Knochenmark ausgeübt wird, der dasselbe zu reichlicher Abgabe von jungen lebenfrischeren und daher widerstandsfähigeren (Sattler, Krasny) Erythrozyten in Blut anregt.

Wie kommt aber das gleichzeitige Steigen der Minimumresistenz zu Stande?. Sie als bloss unberechenbare Schwankungen, wie Cohnreich meint, zu deuten, dazu tritt nach meiner Meinung diese Erscheinung zu regelmässig und deutlich auf. Vielleicht liegt hier doch etwas Analoges vor, wie es Schmidt-Nielsen berichtet hat (s. o.). Nach Bering filtriert die Epidermis die äussersten ultravioletten Strahlen weg und die für die Fermente toxischen Strahlen kommen nicht ans Blut heran. Die blauvioletten und inneren ultravioletten Strahlen dagegen gehen durch die Epidermis hindurch und werden von dem „roten Blutschirm“ der Hautkapillaren aufgefangen und absorbiert. Das Blut wirkt als Lichtfilter, indem es nach Busck die ultravioletten Strahlen zu 99 pCt. absorbiert. Durch diese aufgenommene grosse Strahlenenergie müssen die Blutzellen zweifellos auf irgend eine Weise beeinflusst werden, wie man es auch schon für andere Zellen nachgewiesen hat.

Man wird wohl nicht fehlgehen, die Resistenzveränderung als Ausdruck der Strahlenwirkung anzusehen und zwar so, dass zunächst eine leichte Störung im osmotischen Gleichgewicht auftritt, die ihren nachweisbaren Ausdruck in der erhöhten Minimumresistenz, in gewissem Sinne also einer direkten Schädigung der Erythrozyten findet (die später offenbar wieder auf ihre alten Werte zurückkehrt), dass dann aber das Knochenmark reaktiv mit der Abgabe jüngerer und widerstandsfähigerer Zellformen antwortet, durch die dann die Vertiefung der Maximumresistenz bedingt ist, d. h. also zum Schluss eine Erhöhung der Resistenzbreite in Erscheinung tritt. Man könnte also von „Aktion und Reaktion“ gegenüber den ultravioletten Strahlen sprechen. Vielleicht ist hiermit eine annehmbare Erklärung für meine Befunde gegeben.

Verschiedenartige Reize können Veränderung der Resistenz hervorrufen. Zu diesen Reizen gehören also auch die ultravioletten Strahlen. Die Ansicht aber, dass dieselben wie Bordier angegeben hat, keinen Einfluss auf das Blut haben, kann nicht aufrecht erhalten werden.

## Zusammenfassung.

1. Die von Wanner angegebene Resistenzverminderung durch natürliche Sonnenbestrahlung des Körpers ist wahrscheinlich nicht als einzige Wirkung der ultravioletten Strahlen anzusehen. Denn Bestrahlung mit ultraviolettem Licht in therapeutischen Dosen ruft beim Menschen neben einer Erhöhung der Minimumresistenz eine Vertiefung der Maximumresistenz hervor, die nach der 4.—5. Bestrahlung nachweisbar wird und noch längere Zeit nach derselben anhält.

2. Die damit gegebene Erhöhung der Resistenzbreite ist vielleicht als Aktion und Reaktion gegenüber den ultravioletten Strahlen aufzufassen, im Sinne direkt schädigender und reaktiv reparatorischer Vorgänge.

3. Beim Meerschweinchen ist durch die Bestrahlung eine Resistenzveränderung nicht zu erzielen.

Es ist mir zum Schluss eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Ziegler für die Zuweisung der Arbeit und das tätige Interesse, sowie Herrn Oberarzt Dr. Königsfeld für seine Unterstützung dabei meinen herzlichsten Dank zu sagen.

---

## Literaturverzeichnis.

Aggazotti, Arch. ital. de Biol. 1907. Vol. 47. Zit. nach Cohnheim. — Bach, Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 9. — Bachrach und Grafe, Arch. f. Hyg. 1909. Bd. 70. Zit. nach Cohnheim. — Baer u. Engelsmann, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 112. — Bering, Med.-naturwissenschaftl. Arch. 1908. Bd. 1. — Derselbe, Münchener med. Wochenschr. 1912. Nr. 51. — Bering u. Meyer, Strahlentherapie. Bd. 1 u. Bd. 3. — Borner, Strahlentherapie. Bd. 5. — Bernhard, Strahlentherapie. Bd. 8. — Bordier, Strahlentherapie. Bd. 2. — Bürker, Pflüg. Arch. 1904. Bd. 102. S. 36. Zit. nach Cohnheim. — Derselbe, Verhandl. d. deutsch. Physiol. Gesellsch. Zentralbl. f. Physiol. 1911. Nr. 23. Zit. nach Cohnheim. — Busck, Berliner klin. Wochenschr. 1907. Nr. 28. — Derselbe, Mitteil. a. Finsen's med. Lichtinst. Bd. 4. — Charlton, Med. Diss. Berlin 1916. — Cohnheim, Asher-Spiro Physiol. 1912. Bd. 12. — Cohnheim u. Weber, Arch. f. klin. Med. Bd. 110. — Cohnreich, Fol. haematol. 1913. Bd. 16. — Deetjen, Zeitschr. f. physiol. Chem. 1909. Bd. 63. H. 1. Zit. nach Cohnheim — Dorno, Licht und Luft im Hochgebirge. 1911. Braunschweig. — Douglas, Journ. of. Physiol. 1910. Bd. 40. S. 454. Zit. nach Cohnheim. — Dörig, Kollmer, Reichel, Physiol. Ergebn. d. Monte-Rosa-Expedition. Denkschr. d. Wiener Kaiserl. Akad. d. Wissensch. Mathem.-naturw. Kl. Bd. 86. Zit. nach Cohnheim. — Durig, Zuntz u. Neuberg, Biochem. Zeitschr. Bd. 72. — Dreyer u. Hansen, Comptes rendues. — Egger, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 1897. Bd. 39. Zit. nach Cohnheim. — Galeotti, Arch. ital. de Biol. 1904. Vol. 41. p. 80. Zit. nach Cohnheim. — Haldane u. Douglas, Journ. of. Physiol 1909. Bd. 38. S. 420. Zit. nach Cohnheim. — Hamburger, Osmot. Druck u. Ionenlehre. Wiesbaden 1902. — Hasselbach, Biochem. Zeitschr. 1909. Bd. 19. — Derselbe, Stralentherapie. Bd. 2. — Hasselbach und Lindhardt, Biochem. Zeitschr. Bd. 68 u. 74. — Dieselben, Skand. Arch. f. Physiol. 1911. Bd. 25. — Hausmann u. Mayerhofer, Biochem. Zeitschr. Bd. 72. — Hertel, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1907. Bd. 6. — Höber, Physikal. Chem. d. Zellen u. Gewebe. Zit. nach Port. — Itami u. Pratt, Biochem. Zeitschr. Bd. 18. — Janowsky, Klin. Wochenschr. Petersburg 1887—89. Zit. nach Cohnreich. — Jaquet u. Stähelin, Arch. f. exp. Patholog. u. Pharmak. Bd. 46. Zit. nach Cohnheim. — Jesionek, Strahlentherapie. Bd. 7. — Krasny, Fol. haematologica. 1913. Bd. 16. — Kuhn, Münchener med. Wochenschr. 1907. S. 1712. — Kyes u. Sachs, Berliner klin. Wochenschr. Zit. nach Cohnreich. — Lang, Zeitschr. f. klin. Med. 1902. Zit. nach Cohnheim. — Laquer, Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 110. — Levy, Strahlentherapie. Bd. 7. — Derselbe. Ebenda. Bd. 9. — von Limbeck, Grundriss einer klin. Pathol. d. Blutes. Zit. nach Cohnreich. — Levy, Zeitschr. f. allg. Physiol. 1911. Bd. 13. — Mosso, Arch. ital. de biol. 1905.



Vol. 43. p. 355. Zit. nach Cohnheim. — Derselbe, Ebenda. 1887. Vol. 1. p. 7. — Neuberg, Biochem. Zeitschr. Bd. 13, 17, 29, 39. — Pinkussohn, Strahlentherapie. 1913. Bd. 3. — Port, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 69. — Quincke, Arch. f. d. ges. Physiol. 1894. Bd. 57. — Rollier, Strahlentherapie. Bd. 4. — Derselbe, Deutsche Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 116. — Ribierre, Fol. haematolog. 1905. Bd. 2. — Rosenthal, Ebenda. Arch. 10. — Rywosch, Pflüg. Arch. 1907. Bd. 116. Zit. nach Cohnreich. — Sattler, Fol. haemotol. 1910. Bd. 9. — Schmidt-Nielsen, Nyt. Magaz. for Naturvidenskaft. 1909. — Dieselben, Mitteil. a. Finsen's med. Lichtinst. 1906. Bd. 10. — Stäubli, Oberengadiner Festschr. 1911. Zit. nach Cohnheim. — Strasser u. Neumann, Med. Klin. 1909. Nr. 34. — Thiele, Med. Diss. Berlin 1916. — Wanner, Deutsche Zeitschr. f. Chir. Bd. 116. — Waltscheff, Med. Diss. Berlin 1915. — Weihrauch, Deutsche med. Wochenschr. 1913. Nr. 18. — Wernscheid, Med. Diss. Bonn 1918. — Zuntz, Levy, Müller und Caspary, Höhenklima und Bergwänderungen. Bong & Co. Berlin-Leipzig 1906. Zit. nach Cohnheim.

---

XXXI.

# Kurzes Nachwort zur Entgegnung von Prof. Th. Brugsch im vorigen Heft dieser Zeitschrift.

Von

Dr. med. **Gustav Oeder.**

Brugsch hält offenbar die „rein arithmetischen" und die „typischen" Durchschnittszahlen nicht auseinander. Aber nicht jede rein arithmetische Durchschnittszahl ist auch eine „Normalzahl", nicht jedes rein arithmetische Durchschnittsgewicht ist ein Normalgewicht! Darüber hätte B. sich allerdings nicht in einem „Wörterbuch der Philosophie", sondern sachgemässer in einem Handbuch der statistischen Theorie und Methodik z. B. in A. Kaufmann's „Theorie und Methoden der Statistik", Verlag von J. C. B. Mohr in Tübingen, 1913 (vgl. die dort Seite 465 u. folg. gemachten Ausführungen über „typische und nichttypische Durchschnitte"!) oder in Dr. Franz Žižek's Monographie „Die statistischen Mittelwerte", Verlag von Dunker u. Humblot in Leipzig, 1908 (S. 85) unterrichten können; er würde dann vielleicht seine fachstatistisch eigentümlich anmutende Behauptung über die Bewertung der Durchschnittszahl mit gebührender Reserve aufgestellt haben. B. übersieht ferner, dass „zentralnormal" bei mir zunächst nur eine Stufenbezeichnung für die Mittelst-Stufe der Ernährungszustandsbreite ist. Und endlich rennt B. eine offene Tür ein mit seiner Behauptung, „dass dieses (scil. Durchschnittsgewicht) sich nicht auf eine allgemein gültige Formel bringen lässt, ist eine Tatsache, an der alle Ausführungen Oeder's nichts ändern können". Ich habe diese Tatsache nirgends bestritten. Vielmehr habe ich gerade wegen dieser auch mir bekannten Tatsache, dass „rein arithmetische" Durchschnitte aus Reihen nicht-homogener Körpergewichte auf eine allgemeingültige formelmässige Beziehung zur Körperhöhe nicht sich bringen lassen, „typische" Durchschnitte d. h. „für die mittelste Ernährungsstufe typische" wählen müssen. Die anderen, teilweise nicht ganz sachlich gehaltenen Auslassungen B.'s glaube ich ohne jeden Zusatz dem Urteil der Leser überlassen zu dürfen.

## Entgegnung hierzu

von

**Theodor Brugsch.**

Wie sehr meine Durchschnittszahlen typische sind, beweist die Tatsache, dass der Durchschnitt der Gewichte der Individuen einer Körperlänge etwa gleich ist dem Körpergewichtsdurchschnitt von Individuen der gleichen Körperlänge, aber mit Normalbrüstigkeit. Es sind also die arithmetischen Normalzahlen auch wirklich typische.





Druck von L. Schumacher in Berlin N. 4.

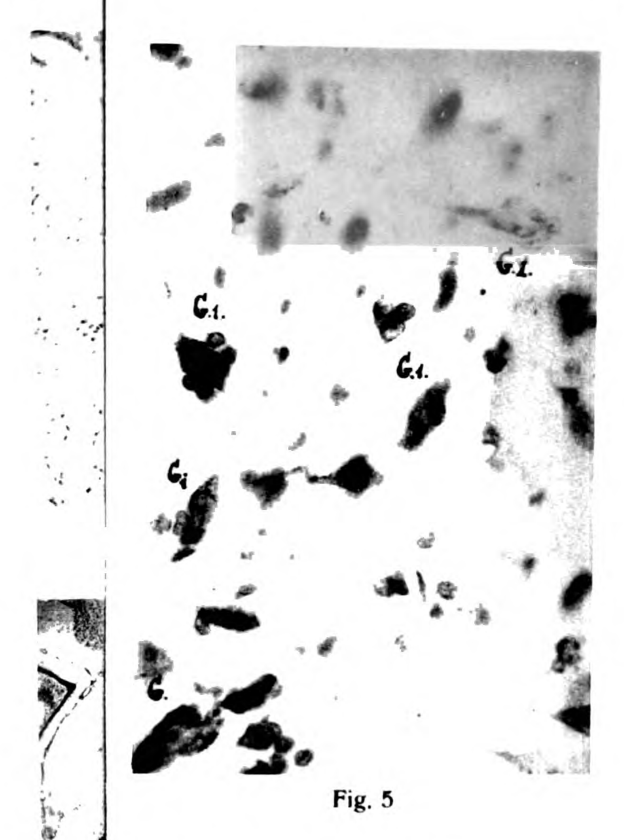



Fig. 5

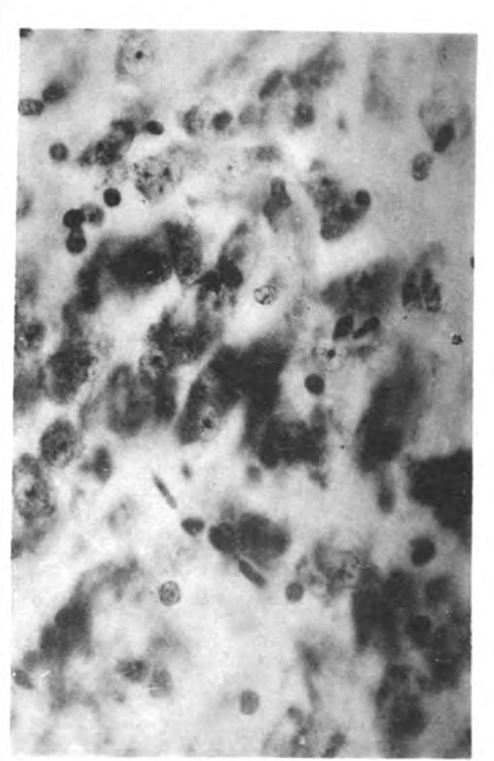


Fig. 8

Lichtdruck Meinert-Hennig, Berlin S. 42

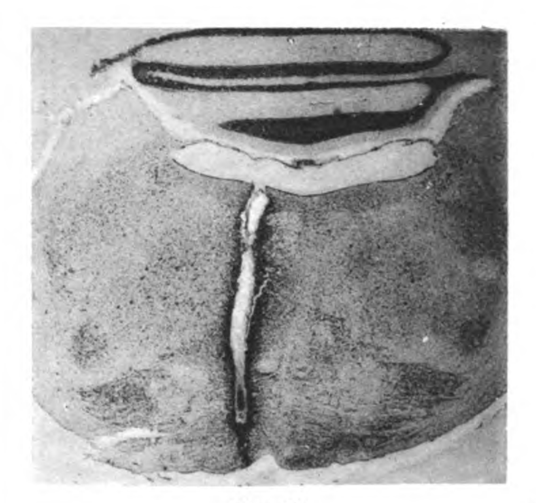


Fig. 13

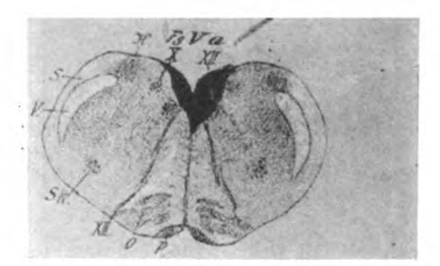



Fig. 17

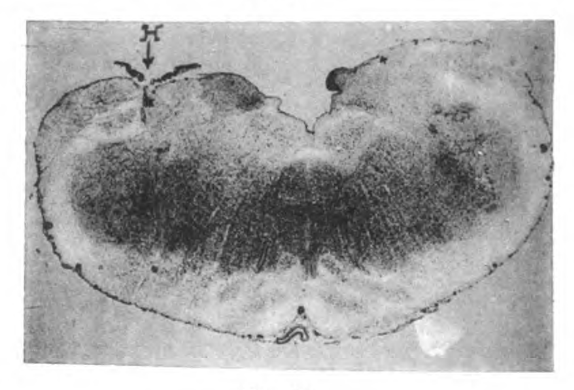



Fig. 15



Fig. 18

Lichtdruck Neinert-Hennig, Berlin S 42

